



Rivista Italiana **MEDICINA** di dell' **Adolescenza**

Organo ufficiale
della Società Italiana
di Medicina
dell'Adolescenza

Indexed in
EMBASE/Compendex
Geobase/Scopus

Il varicocele nell'adolescente

Vincenzo De Sanctis, Vincenzo Ficarra, Guglielmo Mazzoni, Bernadette Fiscina, Giuseppe Raiola, German Castellano e il gruppo di studio "Tutela della salute riproduttiva nell'adolescente" della SIMA

Il trattamento con bisfosfonati in età evolutiva. Aspetti generali e indicazioni nelle patologie secondarie dello scheletro (prima parte)

Franco Antoniazzi, Anita Morandi, Luisa Donadi, Milena Brugnara, Elena Monti, Roberto Franceschi, Giorgio Zamboni

Premio Enzo Silvio, 2006

Interleuchina-18 in bambini ed adolescenti obesi: un nuovo fattore di precoce attivazione endoteliale aterogena

Michele De Simone, Maria Laura Iezzi, Giovambattista Desideri, Claudio Ferri, Giuseppe Raiola, Katia Pellegrino, Ilaria Pezone

CASO CLINICO

Un'adolescente con ritardo puberale

Eleonora Dati, Valentina Basiloni, Federica Sodini, Donatella Parrini, Arturo Abruzzese, Silvano Bertelloni, Giuseppe Saggese

FRONT LINE

Campioni nel quotidiano prima, nello sport poi. Educare i giovani campioni a divenire campioni nella vita

Giovanni Caldarone

MAGAM NOTES

The adolescent with thyroid disease

Donald E. Greydanus

Emothal

**Recent advances in the management
of transfusional hemosiderosis in adolescence**

Christos Kattamis





In questo numero della Rivista Italiana di Medicina della Adolescenza viene riportata la position statement sul varicocele della Società Italiana e Spagnola di Medicina della Adolescenza (SIMA e SEMA). La preparazione del documento è stata promossa dal gruppo di studio "Tutela della salute riproduttiva nell'adolescente" della SIMA.

Lo statement prende in considerazione vari aspetti: epidemiologici, diagnostici, indicazioni al trattamento e metodiche di trattamento. L'interesse per questo lavoro congiunto tra le due Società Scientifiche Europee di Adolescentologia è principalmente legato alle indicazioni al trattamento, in quanto mancano in letteratura riferimenti per l'età adolescenziale.

Il varicocele è l'affezione andrologica più frequente osservazione nell'età adolescenziale. La causa va ricercata in un reflusso venoso spermatico ed in una dilatazione periferica del plesso pampiniforme del testicolo.

Sul piano epidemiologico, l'incidenza è bassa nell'età prepuberale (0.76-0.96%), raggiunge un picco (18-20%) tra i 14 e 16 anni, si riduce lievemente (15%) tra i 15 e 19 anni e si stabilizza su queste percentuali nel soggetto adulto. Le variazioni percentuali, che possono essere osservate durante la pubertà, possono essere dovute ad un iperafflusso vascolare e non ad un reflusso nell'interno del sistema venoso spermatico. Non esistono, in letteratura, dati che sostengono questa ipotesi e, pertanto, potrebbe essere utile proporre al gruppo di studio della SIMA una valutazione della incidenza del varicocele nelle diverse fasi della maturazione puberale.

La diagnosi di varicocele è quasi sempre occasionale. Raramente l'adolescente riferisce un "discomfort", una dolenzia o senso di peso allo scroto che si accentua dopo attività fisica. Spesso è presente una familiarità per patologia vascolare venosa.

L'esame obiettivo, che permette di porre la diagnosi di varicocele, deve comprendere l'ispezione e la palpazione del funicolo in orto e clinostatismo, a riposo e dopo manovra di Valsalva.

Si palpa dapprima l'emiscroto di sinistra e successivamente l'emiscroto di destra comprimendo delicatamente i tessuti tra il primo ed il secondo-terzo dito della mano destra, avendo come punti di reperi il testicolo ed il deferente.

Si potranno in questo modo distinguere, come per l'adulto, tre gradi di varicocele, secondo la classificazione della WHO. Il I grado è presente nel 9.4% (di tutti gli adolescenti), il II grado nel 3.6% ed il III grado nell'1.7%.

Il varicocele si presenta come una massa paratesticolare ("sacchetto di vermi") posta superiormente e posteriormente al testicolo.

In posizione supina il varicocele generalmente migliora o scompare, se questo non avviene bisognerà pensare ad un varicocele secondario.

L'esame obiettivo dovrà essere completato con la valutazione comparativa della consistenza e del volume delle gonadi, utilizzando l'orchidometro di Prader, allo scopo di documentare una eventuale ipotrofia testicolare (riduzione del volume superiore al 20% rispetto alla gonade controlaterale).

È importante ricordare che tutte le classificazioni cliniche sono operatore-dipendenti e legate al momento della visita, in particolare la collaborazione del paziente, l'illuminazione e la temperatura della stanza.

Secondo Cornud e coll (1999) l'esame obiettivo del varicocele ha una sensibilità del 71% ed una specificità del 69%.

Se è necessario, per una più precisa valutazione del volume testicolare, si potrà richiedere una ecografia testicolare. Il volume della gonade si ottiene applicando la formula dell'ellissoide ($a \times b \times c \times 0.52$; dove a, b e c sono i 3 diametri testicolari).

Il reflusso venoso può essere documentato con il doppler ad onda continua o con l'ecodoppler testicolare (è l'esame di elezione).

Il varicocele può comportare non solo una compromissione dell'accrescimento testicolare ma anche un'alterazione dei parametri seminali e della fertilità nei soggetti adulti.

Sebbene non siano disponibili dati univoci e controllati sulla efficacia del trattamento del varicocele, le indicazioni riportate da alcune Società Scientifiche per il soggetto adulto sono rappresentate dalla: riduzione di volume della gonade, alterazione dei parametri seminali (in assenza di altre patologie) ed infertilità di coppia.

Nell'adolescente è difficile valutare l'impatto della patologia sulla funzione spermatogenetica per due ordini di fattori: la difficoltà ad ottenere un campione di liquido seminale e la mancanza di valori di riferimento durante le varie fasi di maturazione puberale.

Il documento della SIMA e SEMA, pertanto, ha proposto per una corretta valutazione del liquido seminale in un adolescente con varicocele di aspettare il completamento dello sviluppo puberale ed il raggiungimento di un volume testicolare ≥ 15 ml.

In considerazione della evolutività della patologia e dei dati della letteratura lo statement sottolinea l'importanza di procedere alla diagnosi precoce ed al trattamento (in casi selezionati) del varicocele per limitare nel tempo i potenziali effetti lesivi sulla gonade.

Un recente studio di Salzhauer e coll (2004) ha rilevato la presenza di paternità nel 100% di giovani adulti operati per varicocele prima dei 21 anni di età, suggerendo l'efficacia dell'intervento precoce ai fini di preservare la fertilità in età adulta. Tali risultati, in termine di paternità, verrebbero a confermare i rilievi di un precedente lavoro longitudinale (Cayan e coll, 2002) su un gruppo di adolescenti nei quali è stato rilevato un miglioramento dei parametri seminali dopo il trattamento del varicocele e gli studi istologici di Hadsziselimovic e coll. Questi ultimi Ricercatori hanno documentato in 60 pazienti (di età compresa tra 6 e 45 anni) con varicocele sinistro idiopatico una:

- normale istologia fino all'età di 13 anni*
- progressiva riduzione della spermatogenesi, con ridotto numero di spermatogoni e alterazioni degenerative delle cellule del Sertoli e Leydig, nelle età successive*
- marcata iperplasia delle cellule di Leydig con degenerazione secondaria, in fasi più avanzate.*

È auspicabile che le raccomandazioni riportate nel documento della SIMA e SEMA possano ridurre il numero di pazienti con diagnosi di varicocele in età adulta a seguito del riscontro di infertilità di coppia.

La realizzazione di un efficace sistema di diagnosi e prevenzione dovrà necessariamente coinvolgere il Pediatra ospedaliero e di famiglia, il Medico di medicina generale.

Al Pediatra spetterà non solo il compito di ricercare l'eventuale presenza di un varicocele, ma dovrà valutare lo stadio dello sviluppo puberale, la sede e le dimensioni dei testicoli, escludere curvature del pene e patologie del contenuto scrotale. Inoltre, dovrà offrire all'adolescente ed ai suoi genitori un adeguato counselling sulle problematiche andrologiche, coordinare e concordare il passaggio dalle cure pediatriche a quelle della medicina dell'adulto. In questo modo si verrebbero a recuperare le patologie determinate dall'abolizione della visita di leva obbligatoria, che ha rappresentato per lungo tempo una possibilità di screening per la popolazione giovane-adulta maschile (Saggese G e Bertelloni S, 2004).

Vincenzo De Sanctis

di
dell'

Rivista Italiana MEDICINA Adolescenza

Organo ufficiale
della Società Italiana
di Medicina
dell'Adolescenza

DIRETTORE SCIENTIFICO

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

COMITATO DI REDAZIONE

Silvano Bertelloni (Pisa)
Giampaolo De Luca (Amantea, Cosenza)
Bernadette Fiscina (New York, USA)
Giuseppe Raiola (Catanzaro)
Tito Livio Schwarzenberg (Roma)

COMITATO EDITORIALE

Antonietta Cervo (Pagani, Salerno)
Salvatore Chiavetta (Palermo)
Michele De Simone (L'Aquila)
Ettore De Toni (Genova)
Teresa De Toni (Genova)
Piernicola Garofalo (Palermo)
Maria Rita Govoni (Ferrara)
Carlo Pintor (Cagliari)
Luigi Ranieri (Catanzaro)
Giuseppe Saggese (Pisa)
Calogero Vullo (Ferrara)

**INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

Magdy Omar Abdou (Alexandria, Egypt)
Mujgan Alikasifoglu (Istanbul, Turkey)
Hala Al Rimawi (Irbid, Jordan)
Thaana Amer (Jeddah, South Arabia)
Mike Angastiniotis (Nicosia, Cyprus)
German Castellano Barca (Torrelavega, Spain)
Yardena Danziger (Petah-Tiqa, Israel)
Oya Ercan (Istanbul, Turkey)
Helena Fonseca (Lisbon, Portugal)
Daniel Hardoff (Haifa, Israel)
Christos Kattamis (Athens, Greece)
Nogah Kerem (Haifa, Israel)
Karaman Pagava (Tbilisi, Georgia)
Praveen C. Sobti (Ludhiana - Punjab, India)
Ashraf Soliman (Doha, Qatar)
Joan-Carles Suris (Lausanne, Switzerland)

SEGRETARIA DI REDAZIONE

Gianna Vaccari (Ferrara)

STAFF EDITORIALE

Direttore Responsabile Pietro Cazzola
Direzione Generale Armando Mazzù
Direzione marketing Antonio Di Maio
Consulenza grafica Piero Merlini
Impaginazione Clementina Pasina

Scripta Manent s.n.c. Via Bassini, 41 - 20133 Milano
Tel. 0270608091 - 0270608060 / Fax 0270606917
E-mail: scripman@tin.it

Registrazione Tribunale di Milano n. 404 del 23/06/2003

Stampa: Cromografica Europea s.r.l.
Rho (MI)

A.N.E.S.ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

CONFINDUSTRIA

Abbonamento annuale (3 numeri) Euro 30,00.

Pagamento: conto corrente postale n. 20350682 intestato a:

Edizioni Scripta Manent s.n.c., via Bassini 41, 20133 Milano

È vietata la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo, di articoli, illustrazioni e fotografie

senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

L'Editore non risponde dell'opinione espressa dagli Autori degli articoli.

Ai sensi della legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento opporsi all'invio della rivista comunicando per iscritto la propria decisione a: Edizioni Scripta Manent s.n.c. Via Bassini, 41 - 20133 Milano

Sommario**Il varicocele nell'adolescente** pag. 5

V. De Sanctis

Il trattamento con bisfosfonati in età evolutiva. Aspetti generali e indicazioni nelle patologie secondarie dello scheletro (prima parte) pag. 10

F. Antoniazzi, A. Morandi, L. Donadi, M. Brugnara, E. Monti, R. Franceschi, G. Zamboni

Premio Enzo Silvio, 2006**Interleuchina-18 in bambini ed adolescenti obesi: un nuovo fattore di precoce attivazione endoteliale aterogena** pag. 18

M. De Simone, M. Laura Iezzi, G. Desideri, C. Ferri, G. Raiola, K. Pellegrino, I. Pezone

Caso Clinico**Un'adolescente con ritardo puberale** pag. 23

E. Dati, V. Basilioni, F. Sodini, D. Parrini, A. Abruzzese, S. Bertelloni, G. Saggese

Front Line**Campioni nel quotidiano prima, nello sport poi. Educare i giovani campioni a divenire campioni nella vita** pag. 28

G. Caldarone

MAGAM notes**The adolescent with thyroid disease** pag. 31

Donald E. Greydanus

Emothal**Recent advances in the management of transfusional hemosiderosis in adolescence** pag. 43

Christos Kattamis

Istruzioni agli Autori

Obiettivo della rivista

La Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza, organo ufficiale della Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza, si propone di favorire la cultura e la conoscenza degli aspetti medici, etici, educativi e psicosociali della età adolescenziale con l'obiettivo di migliorare l'approccio all'assistenza e alle problematiche dell'età evolutiva.

La Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza pubblica articoli di aggiornamento, articoli originali, casi clinici, note di laboratorio, rassegne specialistiche di Esperti di diverse discipline mediche (pediatria, medicina legale, dermatologia, ginecologia, andrologia, odontoiatria, diagnostica di laboratorio e per immagini, medicina dello sport).

Preparazione degli articoli

Gli articoli devono essere dattiloscritti con doppio spazio su fogli A4 (210 x 297 mm), lasciando 20 mm per i margini superiore, inferiore e laterali. La prima pagina deve contenere: titolo, nome (per esteso) e cognome degli Autori, istituzione di appartenenza e relativo indirizzo, con telefono, fax ed e-mail. La seconda pagina deve contenere un riassunto in italiano e in inglese e 2-5 parole chiave in italiano e in inglese.

Per la bibliografia, che deve essere essenziale attenersi agli "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" (www.icmje.org). Le referenze bibliografiche devono essere numerate progressivamente nell'ordine in cui sono citate nel testo (in numeri arabi tra parentesi). I titoli delle riviste devono essere abbreviate secondo lo stile utilizzato nell'*Index Medicus* (la lista può essere eventualmente ottenuta al seguente sito web: <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>).

Articoli standard di riviste

Parkin MD, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E. et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73: 1006.

Articoli con organizzazioni come autore

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164: 282.

Articoli in supplementi al fascicolo

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (Suppl 2): 89.

Libri

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skill for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publisher; 1996.

Capitolo di un libro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995, p. 465.

Figure e Tabelle

Per favorire la comprensione e la memorizzazione del testo è raccomandato l'impiego di figure e tabelle.

Per illustrazioni tratte da altre pubblicazioni è necessario che l'Autore fornisca il permesso scritto di riproduzione.

Le figure (disegni, grafici, schemi, fotografie) devono essere numerate con numeri arabi secondo l'ordine con cui vengono citate nel testo e accompagnate da didascalie redatte su un foglio separato.

Le fotografie possono essere inviate come stampe, come diapositive, o come immagini elettroniche (formato JPEG, EPS o TIFF).

Ciascuna tabella deve essere redatta su un singolo foglio, recare una didascalia ed essere numerata con numeri arabi secondo l'ordine con cui viene citata nel testo.

Come e dove inviare gli articoli

Oltre al dattiloscritto in duplice copia, è necessario inviare anche il supporto magnetico (formato PC o Mac) contenente il file con il testo e le tabelle. Gli articoli vanno spediti al seguente indirizzo:

Dott. Vincenzo De Sanctis

**Società Italiana di Medicina della Adolescenza
Arcispedale S. Anna
Corso Giovecca, 203 - 44100 Ferrara**

e-mail: vdesanctis@libero.it

Il varicocele nell'adolescente

Documento della Società Italiana di Medicina della Adolescenza (SIMA)

Vincenzo De Sanctis, Vincenzo Ficarra¹, Guglielmo Mazzoni², Bernadette Fiscina³, Giuseppe Raiola⁴, German Castellano⁵ e il gruppo di studio "Tutela della salute riproduttiva nell'adolescente" della SIMA

U.O. di Pediatria ed Adolescentologia – Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara

¹Clinica Urologica, Università di Padova

²Clinica Salvator Mundi, Roma

³NYC Department of Health, School Health Program, NYU School of Medicine, New York (USA)

⁴U.O. di Pediatra - U.O.S. di Auxoendocrinologia e Medicina dell'Adolescenza - A.O. "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro

⁵Center of the Health La Vega Zapaton - Torrelavega, Cantabria (España)

Partecipanti: Francesco Beniamin (Padova), Silvano Bertelloni (Pisa), Salvatore Chiavetta (Palermo), Michele De Simone (L'Aquila), Piernicola Garofalo (Palermo), Maria Rita Govoni (Ferrara), Antonino Mangiagli (Siracusa), Carlo Pintor (Cagliari), Luigi Ranieri (Catanzaro), Leopoldo Ruggiero (Lecce), Domenico Salerno (Catanzaro), Laura Serra (Imola)

Riassunto

Il varicocele è una dilatazione delle vene del plesso pampiniforme causata dal reflusso all'interno del sistema venoso spermatico. Nella maggior parte dei casi si manifesta durante lo sviluppo puberale. L'incidenza massima (18-20%) si riscontra a 14-16 anni, con una lieve riduzione (15%) tra i 15 e 19 anni. Il varicocele può influenzare negativamente l'accrescimento della gonade in età pediatrico-adolescenziale e associarsi ad una significativa riduzione del volume testicolare. La diagnosi iniziale si basa sull'esame clinico, a cui possono seguire, in casi selezionati, ulteriori accertamenti non invasivi: doppler, ecocolordoppler dei funicoli spermatici (è l'esame di elezione) ed ecografia del testicolo. L'utilità di uno studio ormonale (dosaggio delle gonadotropine, testosterone ed inibina B) è controversa. In accordo con le raccomandazioni della American Urology Association e della American Society for Reproductive Medicine, l'indicazione principale al trattamento del varicocele in età adolescenziale è rappresentata dal coesistente riscontro di una riduzione di volume della gonade omolaterale ($\geq 20\%$). Gli Autori riportano le altre indicazioni al trattamento, consigliate dal gruppo di studio "Tutela della salute riproduttiva nell'adolescente" della SIMA e della Società Spagnola di Medicina della Adolescenza. Esistono diverse tecniche finalizzate al raggiungimento di questo obiettivo, ciascuna delle quali presenta vantaggi e svantaggi. Nella età evolutiva una metodica considerata di prima scelta nell'adulto può diventare estremamente complessa e non dare gli stessi risultati se applicata ad un paziente molto giovane.

Parole chiave: adolescenti, varicocele, position statement.

Adolescent varicocele. Position statement of the Italian Society for Adolescent Medicine

Summary

A varicocele is a dilatation of the veins of the pampiniform plexus caused by reflux within the spermatic venous system. In the majority of cases it becomes apparent during pubertal development. The highest incidence (18-20%) is found between 14-16 years of age, with a slight reduction (15%) noted in the age group between 15 and 19. The varicocele may have a negative effect on gonadal growth in the pediatric-adolescent age group and may be associated with a significant reduction in testicular volume. Initial diagnosis is based on the clinical examination, which, in selected cases, may be followed by other non-invasive evaluations: Doppler, color Doppler ultrasound of the spermatic cord (the exam of choice), or ultrasound of the testis. The role of hormonal studies (gonadotropin, testosterone and inhibin B levels) is controversial. According to the recommendations of the American Urology Association and the American Society for Reproductive Medicine, the principle indication for treatment of varicocele in adolescence is the simultaneous finding of decreased volume of the ipsilateral gonad (20% or greater). Care Study Group of the Italian Society for Adolescent Medicine (SIMA) and Spanish Society for Adolescent Medicine (SEMA). There are diverse techniques designed to achieve this objective, each of which presents advantages and disadvantages.

Key words: adolescents, varicocele, position statement.

Introduzione

Il varicocele, dilatazione venosa del plesso pampiniforme, è una affezione molto frequente nella età adolescenziale. Negli adulti è spesso associata a dispermia ed infertilità. L'indicazione principale al trattamento del varicocele è rappresentata dalla riduzione del volume del testicolo e/o alterazione della spermatogenesi. Riportiamo il documento della Società Italiana e Spagnola di Medicina della Adolescenza che sottolinea l'importanza di un precoce riconoscimento e trattamento (in casi selezionati) del varicocele negli adolescenti, allo scopo di ridurre il rischio di una potenziale futura alterazione della fertilità.

Definizione

Il varicocele è una dilatazione delle vene del plesso pampiniforme causata dal reflusso all'interno del sistema venoso spermatico (1).

Epidemiologia

Nella popolazione generale, l'incidenza del varicocele varia dal 10% al 15%. Nel maschio infertile secondi alcuni Autori può arrivare fino al 40% (2).

Nell'età prepuberale è di rara osservazione. Nella maggior parte dei casi si manifesta durante lo sviluppo puberale. L'incidenza massima (18-20%) si riscontra a 14-16 anni, con una lieve riduzione (15%) tra i 15 e 19 anni (3). Se non diagnosticato in età adolescenziale, il varicocele può rimanere misconosciuto per molto tempo ed essere scoperto in età adulta nell'ambito delle indagini avviate per lo studio dell'infertilità di coppia.

Nel 90% dei casi il varicocele è localizzato a sinistra e nel 10% dei casi è bilaterale. Tuttavia non esistono dati omogenei sulla reale prevalenza del varicocele bilaterale (4).

Il varicocele può influenzare negativamente l'accrescimento della gonade in età pediatrico-adolescenziale e associarsi ad una significativa riduzione del volume testicolare (1-5).

Eziologia

Si possono identificare due categorie di varicocele:

1. primitivo od idiopatico (il più frequente)
2. secondario.

La forma primitiva è dovuta ad una incontinenza venosa dovuta ad alterazioni anatomiche e/o strutturali delle vene del plesso spermatico interno.

Il varicocele secondario è causato da processi espansivi del retroperitoneo o del rene (tumori, cisti renali, linfonodi retroperitoneali) (1-3).

Fisiopatologia

A livello testicolare, l'inversione del flusso venoso determina un aumento della temperatura, un aumento della pressione idrostatica, un aumento della stasi venosa ed una riduzione della pres-

sione parziale di ossigeno. Queste modificazioni possono compromettere lo sviluppo del testicolo e determinare un progressivo danno della linea germinale. L'induzione dell'apoptosi e l'aumento dello stress ossidativo sono i principali meccanismi cellulari e molecolari attraverso cui può realizzarsi un danno della spermatogenesi nei pazienti con varicocele (6).

Diagnosi

La diagnosi iniziale si basa sull'esame clinico, a cui possono seguire, in casi selezionati, ulteriori accertamenti non invasivi: doppler, ecocolordoppler dei funicoli spermatici (è l'esame di elezione) ed ecografia del testicolo.

L'esame clinico (visivo e palpatorio) deve essere fatto in posizione eretta e supina.

La classificazione più largamente utilizzata è quella della WHO (7) che prevede:

- a) varicocele I grado: varicocele apprezzabile solo con manovra di Valsalva;
- b) varicocele II grado: varicocele palpabile in posizione eretta;
- c) varicocele III grado: varicocele visibile in posizione eretta.

Il volume testicolare e l'eventuale differenza tra le 2 gonadi possono essere controllati con l'ausilio dell'orchidometro di Prader. Questa metodica dovrebbe essere riservata ad una valutazione iniziale dei pazienti e successivamente completata con una valutazione ecografica della gonade, che dà una valutazione riproducibile del volume testicolare.

Valutazione endocrina e del liquido seminale

L'utilità di uno studio ormonale (dosaggio delle gonadotropine, testosterone ed inibina B) è controversa. La determinazione dell'LH ed FSH dopo stimolazione con GnRH, viene ritenuta utile da alcuni Autori per identificare precocemente i pazienti con danno testicolare e i pazienti che risponderanno meglio alla terapia. I dati esistenti in proposito sono comunque controversi. Occorre poi ricordare che i range di normalità dei livelli ormonali, dopo stimolo con GnRH, nei vari stadi puberali sono molti ampi e diversi da laboratorio a laboratorio (1, 3).

L'analisi del liquido seminale, routinario nel soggetto adulto, può essere richiesta in fase avanzata di pubertà quando viene raggiunto un volume testicolare adulto (≥ 15 ml), tenendo conto comunque delle difficoltà ad ottenere un campione di liquido seminale da un adolescente specie se minorenni e della mancanza di precisi ed accettati valori di riferimento dei parametri seminali anche negli ultimi stadi dello sviluppo puberale (8). Se l'esame è stato effettuato sarebbe utile ripeterlo, dopo 6-8 settimane, in analogia a quanto indicato nell'adulto, per confermare eventuali risultati patologici.

Indicazioni al trattamento

In accordo con le raccomandazioni della American Urology Association e della American Society for Reproductive Medicine (9), l'indicazione principale al trattamento del varicocele in età adolescenziale è rappresentata dal coesistente riscontro di **una riduzione di volume della gonade omolaterale ($\geq 20\%$)**.

Gli Autori riportano le altre indicazioni al trattamento, consigliate dal gruppo di studio "Tutela della salute riproduttiva nell'adolescente" della SIMA e della Società Spagnola di Medicina della Adolescenza, sono le seguenti:

1. il varicocele di III grado con reflusso continuo all'ecocolordoppler dei funicoli spermatici. L'indicazione in questi pazienti deve essere adeguatamente discussa con i genitori del paziente, non essendo al momento attuale disponibili dati che supportino l'indispensabilità del trattamento
2. il varicocele sintomatico (con sensazione di peso o dolenzia) con reflusso continuo all'indagine strumentale. In questo caso è necessario escludere altre patologie scrotali come causa della sintomatologia dolorosa riferita dal paziente
3. monorchidia
4. pregresso intervento per testicolo ritenuto.

Poiché non è dato sapere con sicurezza se si avrà una futura riduzione della fertilità, il trattamento deve essere adeguatamente discusso con i genitori spiegando loro che si tratta di prevenzione di un possibile danno testicolare (10).

Metodiche di trattamento

Poiché il varicocele è causato dal reflusso all'interno del sistema venoso spermatico, il trattamento mira ad ottenere l'occlusione di tutte le vene refluenti. Esistono diverse tecniche finalizzate al raggiungimento di questo obiettivo, ciascuna delle quali presenta vantaggi e svantaggi (11-13).

Nella età evolutiva una metodica considerata di prima scelta nell'adulto può diventare estremamente complessa e non dare gli stessi risultati se applicata ad un paziente molto giovane.

I dati attualmente disponibili indicano che:

1. non esiste un gold standard nel trattamento del varicocele
2. la scelta del trattamento deve essere basata sulla esperienza dell'operatore e sulla mini-invasività della tecnica e sui costi
3. quando possibile, bisognerà prediligere le tecniche che possono essere eseguite in anestesia locale.

Appendice

Metodiche di trattamento

Possiamo distinguere 2 gruppi di opzioni terapeutiche: il primo comprende le metodiche chirurgiche propriamente dette, in cui le vene spermatiche vengono legate e sezionate, il secondo sono le metodiche sclerosanti in cui viene iniettata dentro le vene stesse una sostanza che le chiude dall'interno.

A) Le **metodiche chirurgiche** si distinguono in:

1. Legature retroperitoneali a) solo venose, b) in blocco, c) con risparmio di linfatici.

Queste metodiche possono essere effettuate con approccio chirurgico tradizionale o per via laparoscopica. Le prime sono gravate dall'alta incidenza di recidive a causa della persistenza di esili rami collaterali che shuntando i rami principali, che sono stati legati, mantengono il varicocele; le seconde offrono una più alta incidenza di guarigione. Tuttavia, è opportuno ricordare che vengono inglobati nella legatura i vasi linfatici testicolari che decorrono adiacenti alle vene spermatiche con conseguente alta incidenza (15%) di idrocele testicolare. In circa 1/3 dei casi è necessario un intervento chirurgico di idrocelectomia. Il terzo tipo di trattamento presenta un'alta possibilità di guarigione ed una bassa incidenza di idrocele, ma necessita di sistemi ottici d'ingrandimento adeguati per individuare i vasi linfatici. Prevede, inoltre, la contestuale legatura

dell'arteria spermatica che, se ininfluente sull'immediata vascolarizzazione testicolare per la presenza dell'arteria deferenziale e cremasterica, può assumere particolare importanza in caso di successiva chirurgia inguinale o testicolare o in caso di vasectomia.

2. Legature inguinali tradizionali presentano risultati sovrapponibili alle tecniche soprainguinali
3. Legature microchirurgiche subinguinali o inguinali. Queste metodiche non dovrebbero essere eseguite con l'ausilio del microscopio operatore piuttosto che dei soli occhiali ingranditori. Per tale motivo necessitano di un training microchirurgico specifico. L'utilizzo del microscopio operatore permette di risparmiare le strutture arteriose e linfatiche.

Le legature microchirurgiche, molto utilizzate con ottimi risultati nell'adulto, richiedono particolare destrezza nell'adolescente a causa di strutture arteriose e linfatiche più piccole.

- B) Le **metodiche sclerosanti** hanno il vantaggio della minor invasività, richiedono una anestesia locale ed hanno costi ridotti. Si distinguono in: a) la sclerosi retrograda che richiede l'incannulamento retrogrado reno-spermatico con catetere angiografico con accesso transfemorale o transbrachiale. Il farmaco sclerosante, da solo o in associazione a spirali di tungsteno o palloncini embolizzanti (scleroembolizzazione), viene iniettato nelle vene spermatiche in senso cranio-caudale; b) la sclerosi anterograda in cui, previa preparazione chirurgica ed incannulamento anterogrado di una o più vene del plesso pampiniforme, viene iniettato il farmaco sclerosante in senso caudo-craniale, control-

lando il passaggio nelle vene spermatiche; c) la sclerosi antero/retrograda (associazione contemporanea delle 2 tecniche precedenti) permette con l'azione a flussi contrapposti una più sicura azione sui vasi collaterali. La prima può essere considerata la metodica meno invasiva. Il suo limite è legato all'impossibilità di effettuare il cateterismo retrogrado della vena spermatica (si verifica nel 10-15% dei casi ed è in relazione ad anomalie vascolari e alle dimensioni delle vene del paziente). La seconda, con opportune modifiche tecniche rispetto al paziente adulto, consente ottimi risultati anche nell'adolescente. In caso di recidiva potrà essere necessaria l'effettuazione di una venografia allo scopo di dimostrare l'eventuale persistenza o ricanalizzazione di un ramo della vena spermatica interna o l'esistenza di una anomalia vascolare.

Bibliografia

1. Paduch DA, Niedzielski J, Skoog SJ. *Diagnosis, evaluation and treatment of adolescent varicocele. Med Sci Monit* 1999; 5:1255-1267.
2. *Male infertility best practice policy committee of the American Urological Association and the practice committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility. Fertil Steril* 2004; 82 (suppl. 1):5142-5145.
3. Diamond DA. *Adolescent varicocele: emerging understanding. BJU Int* 2003 (Suppl. 1); 92:49-51.
4. Gat Y, Zukerman Z, Bachar GN et al. *Adolescent varicocele: is it a unilateral disease? Urology* 2003; 62:742-747.
5. Hadziselimovic F, Herzog B, Liebendgut B et al. *Testicular and vascular changes in children and adults with varicocele. J Urol* 1989; 142:583-585.
6. Tilki D, Kilic E, Tauber R et al. *The complex structure of the smooth muscle layer of spermatic veins and its potential role in the development of varicocele testis. Eur Urol* 2007, in press.
7. World Health Organization. *WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.*
8. Lenzi A, Gandini L, Bagolan P, Nahum A, Dondero F. *Sperm parameters after early left varicocele treatment. Fertil Steril* 1998; 69:347-351.
9. *The Male Infertility Best Practice policy Committee of the American Urological Association and The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility. Fertil Steril* 2006; 86 (Suppl. 4): 93-95.
10. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G et al. *Treatment of varicocele in subfertile men The Cochrane review - a contrary opinion. Eur Urol* 2006; 49:258-263.
11. Cornud F, Belin X, Amar E et al. *Varicocele: strategies in diagnosis and treatment. Eur Radiol* 1999; 9:536-545.
12. Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB et al. *The EAU Working Group on Male Infertility. EAU Guidelines on Male Infertility. Eur Urol* 2005;48: 703-711.
13. Cayan S, Erdemir F, Ozbey I et al. *Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? J Urol* 2002; 167:1749-1752.

Ringraziamenti

Desideriamo ringraziare il prof. Gianni Forti del Dipartimento di Fisiopatologia Clinica della Università di Firenze per il prezioso contributo dato agli Autori durante la preparazione del documento.

Le metodiche diagnostiche incruente e cruenta nell'adolescente con varicocele

Guglielmo Mazzoni

Clinica Salvator Mundi, Roma

Premesso che l'indicazione al trattamento del varicocele in età pediatrica viene generalmente accettata se è presente un III grado clinico o II con ipotrofia testicolare, poiché la sola clinica è operatore dipendente e suscettibile di variazioni anche significative tra diversi esaminatori, si propone che accanto alla clinica ci sia una valutazione strumentale che possa essere facilmente riproducibile.

Le **metodiche di diagnosi incruente** sono:

1. la velocimetria doppler da effettuarsi con paziente in piedi:

grado 0: assenza di rumore evocabile

grado 1: modesto e transitorio rumore evocabile con la manovra di Valsalva

grado 2: rumore continuo che si arresta o non si modifica col Valsalva (possibile iperafflusso, esame da ripetere dopo 6 mesi)

grado 3: rumore più o meno intenso prolungato evocabile con la manovra di Valsalva (varicocele non grave che necessita di controlli ogni 6-12 mesi fino a 18 anni quando

si può eseguire uno spermogramma). In tale situazione il trattamento è indicato:

- a) se è presente ipotrofia testicolare
- b) soggetto monorchide

c) pregresso intervento x testicolo ritenuto

grado 4: rumore continuo a riposo che aumenta col Valsalva (varicocele franco da trattare).

Rappresenta circa il 40% di tutti i varicoceli evidenziati allo screening scolastico clinico e certamente comprende i soggetti più a rischio per una futura ipofertilità.

Il trattamento è indicato indipendentemente dalla presenza o meno di ipotrofia testicolare a qualsiasi età.

Grading doppler del varicocele

- Grado 0 Assenza di rumore a riposo o evocabile con il Valsalva
- Grado 1 Modesto e transitorio rumore evocabile con il Valsalva
- Grado 2 Rumore continuo a riposo che si arresta o non si modifica con il Valsalva
- Grado 3 Rumore più o meno intenso prolungato evocabile con il Valsalva
- Grado 4 Rumore continuo a riposo che aumenta con il Valsalva

La velocimetria doppler, quindi, che può essere eseguita dallo stesso clinico esaminatore, ha una duplice funzione: 1) quella di inviare un ecocolordoppler solo il 40% di tutti i soggetti con varicocele (risparmio economico e di tempo). 2) quella di permettere al clinico di mantenere il potere decisionale sulla indicazione al trattamento.

2. ecocolordoppler testicolare: la classificazione più largamente accettata, almeno in Italia, è quella di Sarteschi. È molto valida ma il clinico ha generalmente poca attitudine a comprendere una classificazione prettamente ecografia e spesso non c'è uniformità di risposte da parte dei vari ecografisti. Si dovrebbero richiedere precisi parametri per poter convalidare la propria indicazione al trattamento. L'esame dovrebbe essere eseguito in posizione supina e in piedi, a riposo e con Valsalva per poter valutare le variazioni del:

- a) diametro della vena maggiore
- b) tipo e durata del reflusso
- c) valutazione della volumetria testicolare.

Metodica di diagnosi cruenta

1. Venografia retrograda. Posizionando un catetere angiografico nella vena renale si valuta la presenza di reflusso renospermatico.

Questa metodica viene utilizzata solo nella fase diagnostica prima del trattamento sclerosante retrogrado. Non ha senso utilizzarla solo a scopo diagnostico.

Bibliografia

1. Sarteschi LM, Paoli R, Bianchini M, Menchini Fabris GF. Lo studio del varicocele con eco-colo-doppler. *G Ital Ultrasonologia* 1993; 4:43-49.
2. Mazzoni G, Fiocca G, Oriolo L, Calisti A. Varicocele in adolescenza: indications for treatment and long-term follow-up. *Ital J Pediatr* 2006; 32:273-275.

Corrispondenza:

Vincenzo De Sanctis

U.O. di Pediatria ed Adolescentologia

Azienda Ospedaliera Universitaria

Arcispedale S. Anna

Corso Giovecca, 203 - 44100 Ferrara

Tel.: 0532/236934

e-mail vdesanctis@libero.it

Il trattamento con bisfosfonati in età evolutiva. Aspetti generali e indicazioni nelle patologie secondarie dello scheletro (prima parte)

Franco Antoniazzi, Anita Morandi, Luisa Donadi, Milena Brugnara, Elena Monti, Roberto Franceschi, Giorgio Zamboni

Clinica Pediatrica, Università di Verona, Verona

Riassunto

I bisfosfonati sono derivati sintetici del pirofosfato, vengono largamente usati nell'adulto per il trattamento della malattia di Paget, della ipercalcemia neoplastica e della osteoporosi post-menopausale e sempre più frequentemente nei bambini con disturbi associati ad osteoporosi generalizzata o localizzata, nelle malattie metaboliche ossee, nelle calcificazioni eterotopiche dei tessuti molli e nella ipercalcemia resistente. Nella prima parte di questa review verranno discussi gli aspetti farmacologici, i meccanismi di azione e le indicazioni all'uso dei bisfosfonati nelle patologie secondarie dello scheletro in età evolutiva. Nella seconda parte riporteremo le esperienze sull'uso dei bisfosfonati nelle patologie genetiche e primitive dell'osso.

Parole chiave: bisfosfonati, età evolutiva, malattie ossee, osteoporosi.

Bisphosphonate treatment in childhood. General aspects and indications in secondary skeletal pathologies (first part)

Summary

Bisphosphonates are synthetic analogues of pyrophosphate. They have been largely used in adults for the treatment of Paget's disease, neoplastic hypercalcemia and post-menopausal osteoporosis and in children for treatment of an increasing number of disorders associated with generalized or localized osteoporosis, metabolic bone diseases, heterotopic calcification in the soft tissues and resistant hypercalcemia. In the first part of this review we will discuss the pharmacological aspects, functions and the indications for the use of bisphosphonates in secondary skeletal pathologies during development age and in the second part we will report the indications in genetic and primary skeletal pathologies.

Key words: bisphosphonates, development age, bone diseases, osteoporosis.

Introduzione

Prima che si dimostrasse la loro importanza biologica, i bisfosfonati, analoghi stabili del composto endogeno pirofosfato, sono stati ampiamente usati come additivi e composti anticancro. Nel 1968 Schibler dimostrò che pirofosfato e polifosfati a lunga catena riuscivano a inibire, nel ratto, le calcificazioni aortiche indotte dalla vitamina D3. Nel 1969 Bassett trattò con successo due

bambini affetti da miosite ossificante con etidronato. Nel 1971 Smith dimostrò che l'etidronato poteva inibire il riassorbimento osseo in pazienti affetti da morbo di Paget. Successivamente i bisfosfonati sono stati utilizzati ampiamente nella malattia di Paget, nell'ipercalcemia neoplastica e nell'osteoporosi postmenopausale, condizioni in cui si sono rivelati efficaci e sicuri.

L'utilizzo dei bisfosfonati nei bambini è stato più cauto che nell'adulto, a causa dei timori relativi a possibili effetti a lungo termine sulla crescita scheletrica. I primi tentativi terapeutici hanno riguardato le ipercalcemie maligne, la miosite ossificante progressiva e l'osteogenesi imperfetta. Oggi sono sempre più numerose le applicazioni di questi composti nella pratica pediatrica (1).

Chimica

I bisfosfonati sono analoghi sintetici del composto endogeno pirofosfato (Figura 1), in cui l'atomo centrale di ossigeno è sostituito da un atomo di carbonio, che conferisce resistenza all'idrolisi da parte della fosfatasi alcalina.

I bisfosfonati sono stati divisi in due grandi gruppi, distinti per struttura chimica e meccanismo d'azione: i non aminobisfosfonati (etidronato e clodronato) ed i più recenti aminobisfosfonati (pamidronato, tiludronato, ibandronato, risedronato, alendronato, zoledronato, olpadronato, neridronato e incadronato) che presentano un gruppo amminico in posizione R".

Meccanismo d'azione ed effetti biologici

Turn over osseo

In generale i bisfosfonati diminuiscono il riassorbimento osseo, con conseguente aumento della massa ossea. In particolare, essi influenzano il "remodelling" attraverso l'azione sugli osteoclasti con conseguente diminuzione delle lacune di "remodelling". L'aumento di massa ossea osservato dopo terapia con bisfosfonati è dovuto al riempimento di questi spazi con nuovo osso depositato dagli osteoblasti (2).

Il meccanismo d'azione attraverso il quale i bisfosfonati agiscono sull'osso è differente a seconda del gruppo chimico cui appartengono. I bisfosfonati che imitano da vicino la struttura del pirofosfato, come il clodronato, sono incorporati in analoghi intracellulari dell'ATP non idrolizzabili, in grado di inibire gli enzimi ATP dipendenti, con conseguente lisi cellulare.

I bisfosfonati contenenti un gruppo amminico, come l'alendronato e il risedronato, possono agire attraverso vari meccanismi:

- inibendo la via biosintetica del farnesil-pirofosfato e del geranilgeranil-pirofosfato (pathway del mevalonato), alterando la

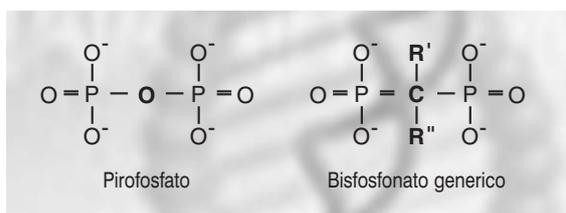


Figura 1. Struttura chimica del pirofosfato e dei bisfosfonati.

funzione di importanti molecole di segnale che vengono inattivate, con la conseguenza di inibire la attività degli osteoclasti e di indurire l'apoptosi.

- inducendo la produzione di un analogo intracellulare dell'ATP conosciuto come Apppl, che è in grado di provocare apoptosi similmente agli analoghi prodotti dai non amino B (Figura 2) (3).
- agendo anche direttamente sugli osteoblasti, provocando diminuita sintesi di IL-6, citochina fondamentale per il reclutamento di precursori degli osteoclasti nelle fasi precoci dell'osteoclastogenesi.

Neoplasie

Attualmente vi sono molte evidenze precliniche che i bisfosfonati hanno un'azione antitumorale, come dimostrato dalla ridotta proliferazione ed espansione delle linee cellulari in vitro e dalla riduzione della massa e delle metastasi tumorali ossee nell'animale (4).

Sono stati proposti molti meccanismi per spiegare queste osservazioni. In primo luogo i bisfosfonati potrebbero rendere l'osso un microambiente meno favorevole alla crescita tumorale riducendo l'osteolisi indotta dalla neoplasia e rilasciando fattori di crescita locali. È stato, inoltre, ipotizzato un effetto diretto antitumorale.

I principali meccanismi antitumorali dei bisfosfonati sono:

1. *Apoptosi*
Sia gli amino bisfosfonati che i non amino bisfosfonati inducono apoptosi degli osteoclasti e delle cellule tumorali attraverso l'attivazione delle caspasi. Un meccanismo responsabile di tale effetto è la produzione di analoghi dell'ATP (diretta o tramite inibizione della via del mevalonato), che impediscono lo scambio mitocondriale ATP/ADP. Inoltre, recentemente, è stato dimostrato che lo zoledronato reprimebbe la produzione della proteina antiapoptotica Bcl-2, con conseguente fuoriuscita dai mitocondri del citocromo-c e attivazione della caspasi-3, nelle cellule di carcinoma mammario.
2. *Inibizione dell'adesione tumorale e dell'invasione della matrice ossea*
Un meccanismo molto importante è l'inibizione delle metalloproteinasi (MMP) prodotte dalle cellule tumorali, ritenute indispensabili per l'invasione della matrice extracellulare.
3. *Inibizione dell'angiogenesi*
È stato dimostrato che l'acido zoledronico inibisce l'adesione fra le cellule endoteliali modulando in senso inibitorio l'espressione delle integrine.
4. *Risposta immune antitumorale*
L'accumulo di metaboliti dell'acido mevalonico nelle cellule tumorali esposte ad amino bisfosfonati come il pamidronato e lo zoledronato, è un importante segnale di danno cellulare in grado di attivare il recettore T $\gamma\delta$ (TCR $\gamma\delta$). Questa azione potrebbe rappresentare un nuovo target per l'immunoterapia antitumorale.

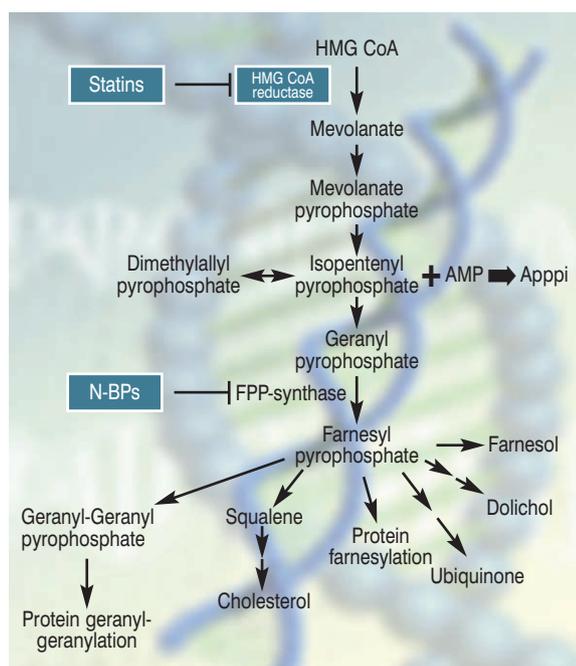


Figura 2. Meccanismo di azione dei bisfosfonati.

Inflammatione

Gli amino bisfosfonati e i non amino bisfosfonati hanno un comportamento molto diverso nei confronti della infiammazione (5).

Amino Bisfosfonati

È nota da tempo la risposta pro-infiammatoria indotta dagli amino bisfosfonati, legata in particolare alle modificazioni del network delle citochine. Numerosi studi in vivo hanno dimostrato una reazione di fase acuta dopo la prima somministrazione di amino bisfosfonati, con un aumento significativo delle principali citochine proinfiammatorie.

Parte dell'effetto pro-infiammatorio è legato alla stimolazione del linfocita $T\gamma\delta$ e dei macrofagi, attraverso l'induzione del fattore NF-

kB con produzione di IL-1 β , IL-6 e TNF- α , citochine tipiche della fase acuta (6).

A concentrazioni molto alte, comunque, anche un aminobisfosfonato come il pamidronato può acquisire proprietà antinfiammatorie per citotossicità diretta sulle cellule macrofagiche.

Non Amino Bisfosfonati

A differenza dei precedenti, i non amino bisfosfonati mostrano una attività anti-infiammatoria collegata con l'inibizione del rilascio, dai macrofagi attivati, di mediatori infiammatori quali IL-1, IL-6 e TNF- α .

Alcuni studi in vivo hanno dimostrato che il clodronato ha un'azione antiartritica; ciò è stato dimostrato sia in modelli di artrite antigeno-indotta murina, sia in casi di artrite reumatoide nell'uomo. Inoltre, studi su modelli animali hanno dimostrato l'efficacia del clodronato intra-articolare nel diminuire l'infiammazione e l'erosione ossea attraverso la citotossicità e/o l'inibizione funzionale delle cellule macrofagiche e fibroblastiche tipiche del danno sinoviale. Tutte queste evidenze incoraggiano l'utilizzo dei non amino bisfosfonati nella riduzione della flogosi e del dolore flogistico in numerose patologie infiammatorie caratterizzate dalla produzione macrofagica di citochine di fase acuta e/o da erosione ossea, secondaria soprattutto ad infiammazione: artrite reumatoide, osteoartrite acuta, spondilite anchilosante.

Potenza relativa

La potenza relativa dei bisfosfonati (Tabella 1), valutata in studi in vitro sull'inibizione degli osteoclasti, è determinata dal residuo R". Una potenza fino a 1000 volte superiore a quella dei non amino bisfosfonati è stata ottenuta mediante introduzione di un gruppo amminico primario all'estremità alchilica di R", sintetizzando così gli amino bisfosfonati alendronato, pamidronato e neridronato. Gli amino bisfosfonati con un gruppo amminico secondario (come l'incadronato) o terziario (come l'olpadronato) sono ancora più potenti.

La potenza raggiunge il suo picco quando il gruppo amminico terziario in R" è incluso in un anello aromatico (come in risedronato e zoledronato).

Farmacocinetica

La biodisponibilità delle preparazioni orali è molto scarsa, con un assorbimento per os inferiore al 5%. L'assorbimento è ulteriormente diminuito dal cibo, succo d'arancia, caffè, latte, supplementi marziali, calcio (7). Dopo la somministrazione, i bisfosfonati vengono eliminati rapidamente dal circolo ematico. L'emivita sierica è breve (poche ore o meno), mentre l'emivita ossea può essere di molti anni, secondo il ritmo di rimodellamento. Il 20-80% della frazione assorbita è captato dallo scheletro e il resto viene escreto immutato nelle urine.

Tabella 1. Potenza relativa dei bisfosfonati nell'inibizione del riassorbimento osseo.

| Bifosfonato | Potenza relativa |
|-------------|------------------|
| Etidronato | 1 |
| Clodronato | 10 |
| Pamidronato | 100 |
| Neridronato | 100 |
| Olpadronato | 200-500 |
| Ibandronato | 500-1000 |
| Alendronato | 1000-2000 |
| Risedronato | 2000 |
| Zoledronato | 10000 |

I bisfosfonati si legano preferenzialmente all'osso con notevole ritmo di rimodellamento, con differenze legate anche alla vascolarizzazione, al sesso e all'età. La distribuzione nell'osso non è omogenea ed è molto più elevata nell'osso trabecolare. Inoltre, l'accumulo dei bisfosfonati nello scheletro non è accompagnato da un effetto cumulativo sul riassorbimento osseo poiché solo la porzione adesa alla superficie ossea è biologicamente attiva, mentre il farmaco che viene accumulato nell'osso durante i processi di rimodellamento è biologicamente inerte.

Dosi endovenose rapide o elevate possono condurre alla deposizione di farmaco in tessuti non calcificati come fegato, rene e milza, a causa della formazione di complessi con metalli o di aggregati.

Nei soggetti con insufficienza renale i bisfosfonati dovrebbero essere usati con cautela per la mancanza di dati esaustivi in letteratura. I bisfosfonati sono stati impiegati in piccoli gruppi di bambini con insufficienza renale o in dialisi. I soggetti con insufficienza renale, in genere, trattengono più farmaco anche se il dosaggio viene ridotto in rapporto alla clearance della creatinina.

Indicazioni terapeutiche

Nella Tabella 2 viene riportata una classificazione delle indicazioni dei bisfosfonati nell'età evolutiva.

Patologia secondaria dell'osso

Condizioni associate ad osteoporosi generalizzata

L'osteoporosi è una riconosciuta complicanza della *terapia corticosteroidica*. L'uso prolungato si associa a perdita di massa ossea ed aumentato rischio di fratture.

Una metanalisi, nell'adulto, con osteoporosi da corticosteroidi ha dimostrato che i bisfosfonati sono più efficaci della vitamina D; se associati al calcio sono più efficaci delle supplementazioni di calcio impiegato da solo. Un'altra metanalisi condotta su 842 adulti con osteoporosi indotta da steroidi ha dimostrato l'efficacia dei bisfosfonati, rispetto al placebo, nel prevenire e trattare la perdita di massa ossea nella colonna lombare e nella testa del femore (8). Bianchi et al. (9), in uno studio prospettico multicentrico su 38 bambini con connettivite sistemica trattati con alendronato per os, hanno dimostrato un aumento della densità minerale ossea vertebrale del $14.9 \pm 9.8\%$ rispetto al valore di base, mentre nel gruppo di controllo essa diminuiva o rimaneva invariata. Simili osservazioni erano state fatte da Lepore et al. in sette bambini con artrite cronica giovanile trattati con clodronato per un anno, in cui la densità minerale ossea aumentava nel gruppo trattato e diminuiva nel non trattato.

Altri Ricercatori hanno dimostrato una diminuzione del dolore alla schiena e un aumento della densità ossea in quattro bambini con

osteoporosi e fratture indotte da corticosteroidi, trattati con alendronato ogni tre mesi endovena.

Un adolescente, con grave osteoporosi da corticosteroidi, passò dalla totale immobilità alla normale deambulazione dopo trattamento con pamidronato.

La perdita di massa ossea è particolarmente rapida nei primi 6-12 mesi di trattamento con corticosteroidi. Homik et al (8), nella loro metanalisi, hanno trovato che i trials clinici in cui la terapia con bisfosfonati era stata somministrata per prevenire l'osteoporosi da corticosteroidi mostravano, nel gruppo placebo, una perdita di massa ossea più importante. Anche quando i bisfosfonati venivano somministrati durante la terapia steroidea il braccio

Tabella 2. Patologie in cui sono stati utilizzati i bisfosfonati nell'età evolutiva.

Patologia primitiva dell'osso

(oggetto di review a parte):

- Osteogenesi imperfetta;
- Osteoporosi idiopatica giovanile;
- Displasia fibrosa - Sindrome di McCune-Albright;
- Paget giovanile.

Patologia secondaria dell'osso:

- Condizioni associate ad osteoporosi generalizzata:
 - osteoporosi indotta dai corticosteroidi
 - immobilità (paralisi cerebrale)
 - talassemia
 - fibrosi cistica
 - anoressia nervosa
 - porfiria eritropoietica congenita
 - neutropenia congenita grave
- Lesioni ossee associate a malattia di Gaucher
- Algodistrofia
- Lesioni ossee nella SAPHO syndrome
- Lesioni ossee nella mucopolidiosi
- Lesioni ossee nella malattia di Menkes
- Hadju-Cheney Syndrome

Malattie calcificanti:

- Miosite ossificante progressiva
- Calcificazioni arteriose infantili
- Ossificazioni ectopiche post-trauma cerebrale
- Dermatomiostite
- Ossalosi

Condizioni di ipercalcemia:

- Leucemie e tumori solidi
- Iperparatiroidismo
- Steatonecrosi del neonato
- Immobilizzazione
- Altre cause

Tabella 3. Esperienze d'uso dei bisfosfonati in condizioni di osteoporosi secondaria generalizzata.

| Autori | N° pazienti | Patologia/ Terapia | Tipo di farmaco | Dose utilizzata e via di somministrazione | Durata del trattamento |
|--------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------|---|------------------------|
| L Lepore et al. 1991 | 38 | Terapia corticosteroidea | Alendronato | 5-10 mg/die po | 1 anno |
| F Falcini et al. 1996 | 7 | Terapia corticosteroidea | Clodronato | 400 mg/die po | 1 anno |
| P Geusens et al. 2001 | 4 | Terapia corticosteroidea | Alendronato | 3.25 mg/die iv per 3 gg/3 months | 1 anno |
| BA Julian et al. 1991 | 1 | Terapia corticosteroidea | Pamidronato | 300 mg/die iv ogni 9 mesi | 1 anno |
| RC Henderson et al. 2002 | 6 | Paralisi cerebrale | Pamidronato | 1 mg/kg/die per 3 gg/3 mesi | 1 anno |
| NJ Shaw et al. 1994 | 2 | Paralisi cerebrale | Pamidronato | 0.4 mg/kg iv/ 3 mesi | 1 anno |
| NJ Shaw et al. 1994 | 1 | Paralisi cerebrale | Etidronato | 7.5 mg/kg/die po per 2 sett./3 mesi po | 18 mesi |
| SP Conway et al. 2001 | 17 | Talassemia | Alendronato | 10 mg/die po | 2 anni |
| SP Conway et al. 2001 | 17 | Talassemia | Clodronato | 100 mg/ 10 gg im | 2 anni |
| RM Aris et al. 2000 | 16 | Fibrosi cistica | Pamidronato | 30 mg iv / 3 mesi | 2 anni |
| CS Haworth et al. 1998 | 13 | Fibrosi cistica | Pamidronato | 30 mg iv / 3 mesi | 6 mesi |
| S Teramoto et al. 1999 | 12 | Fibrosi cistica | Pamidronato | 30 mg iv / 3 mesi | 1 anno |
| NH Golden et al. 2005 | 29 | Anoressia nervosa | Alendronato | 10 mg/die po | 1 anno |
| MB Olivieri et al. 1994 | 1 | Porfiria eritropoietica congenita | Pamidronato | 150-300 mg/die po | 11 mesi |
| HW Pullon et al. 1991 | 1 | Porfiria eritropoietica congenita | Clodronato | 1600 mg/die po | 1 anno |
| NJ Bishop et al. 1995 | 1 | Neutropenia congenita grave | Etidronato | 100 mg/die po | 8 mesi |

dei trattati mostrava un miglior mantenimento della massa ossea rispetto al gruppo con placebo ma le differenze più significative erano presenti nel primo tipo di trials (Tabella 3).

La *paralisi cerebrale* è un'altra importante causa di osteoporosi nei bambini. La causa è multifattoriale. È dovuta a diminuzione della deambulazione, immobilizzazione, ridotto accrescimento, iponutrizione, basso intake di calcio e vitamina D, impiego di anti-convulsivanti. Henderson et al. hanno mostrato, in un doppio cieco su due gruppi di sei bambini con paralisi cerebrale, l'aumento di densità ossea femorale nel gruppo trattato con pamidronato (10).

La *talassemia* si associa ad osteoporosi per svariati motivi: presenza di ipogonadismo, espansione midollare, iponutrizione, carenza di calcio e vitamina D, "tossicità" da desferrioxamina.

In uno studio randomizzato condotto per due anni, Morabito et al. hanno osservato un aumento significativo di densità ossea lombare e femorale nei nove soggetti trattati con alendronato, rispetto ai non trattati, che presentavano densità invariata o diminuita (11).

L'osteoporosi precoce nei bambini affetti da *fibrosi cistica* è nota da tempo. L'eziologia è multifattoriale.

L'ipogonadismo, il malassorbimento, l'uso di corticosteroidi e lo stato infiammatorio cronico sono i fattori più importanti.

I bisfosfonati sembrano avere un effetto positivo sulla densità ossea (Tabella 3). Tuttavia, il dolore osseo sembra essere molto più frequente che in altri pazienti. È stato ipotizzato che dosaggi più bassi e per un tempo più prolungato potrebbero rappresentare una soluzione a questo problema.

Tabella 4. Esperienze d'uso dei bisfosfonati in condizioni di patologia calcificante.

| Autori | N° pazienti | Patologia | Tipo di farmaco | Dose utilizzata e via di somministrazione | Durata del trattamento |
|-------------------------|-------------|--------------------------|-----------------|---|------------------------|
| D Lindhout et al. 1985 | 3 | Miosite ossificante | Etidronato | 10 mg/Kg/die po | 1-18 mesi |
| JG Rogers et al. 1977 | 1 | Miosite ossificante | Etidronato | 20 mg/Kg/die po | 6 anni |
| M Meradji et al. 1978 | 1 | Miosite ossificante | Etidronato | 20-40 mg/Kg/die po | 3 anni |
| J Vera et al. 1990 | 1 | Calcificazione arteriosa | Etidronato | Non disponibile | 3 anni |
| A Thiaville et al. 1994 | 1 | Calcificazione arteriosa | Etidronato | Non disponibile | 14 mesi |
| M Van Dyck et al. 1989 | 1 | Calcificazione arteriosa | Etidronato | 5-10 mg/Kg/die po | 1 anno |
| EA Hurvitz et al. 1992 | 1 | Calcificazione arteriosa | Etidronato | 15-35 mg/Kg/die po | 18 mesi |
| M Mukamel et al. 2001 | 11 | Ossificazioni ectopiche | Etidronato | 10-20 mg/Kg/die po | 3-12 mesi |
| G Young et al. 1998 | 1 | Dermatomiosite | Alendronato | 10 mg/die po | 1 anno |

Il trattamento con alendronato negli adolescenti con *anoressia nervosa* aumenta il BMD della colonna lombare e del collo femorale, anche se il fattore più importante per il miglioramento della osteoporosi secondaria associata è il recupero del peso corporeo. Golden et al., pertanto, raccomandano che l'uso dei bisfosfonati in queste pazienti debba essere limitato a studi clinici controllati (Tabella 3) (12).

La *porfiria congenita eritropoietica* può portare a osteopenia e osteodistrofia nelle aree di maggiore attività midollare ossea. Sono stati riportati casi aneddotici di trattamento con clodronato e pamidronato (Tabella 3).

La neutropenia congenita grave trattata con granulokine colony-stimulating factor-primed (G-CSF) può associarsi a osteoporosi per rilascio di citochine attivanti gli osteoclasti da parte dei neutrofili stimolati. La terapia con etidronato migliora la densità ossea (Tabella 3).

Altre condizioni di patologia secondaria dell'osso

La *malattia di Gaucher* è caratterizzata da episodi di dolore osseo e fratture spontanee. Le lesioni ossee sono causate probabilmente dalla "tossicità" delle cellule di Gaucher che infiltrano il tessuto osseo e il midollo. Il pamidronato, sia per os che per via endovenosa, migliora la BMD e previene le crisi dolorose ossee.

La *mucoipidiosi III* è un'altra importante tesaurismosi in cui si ha coinvolgimento osseo, specialmente a livello delle vertebre e del femore. L'uso del pamidronato per via endovenosa si è dimostrato molto efficace nel diminuire il dolore e nel migliorare la mobilità (13).

La *SAPHO syndrome* (sinovite, acne, pustolosi, iperostosi, osteite) è una patologia infiammatoria cronico-recidivante, con manifestazioni cutanee ed articolari. In ragione dell'importante componente osteolitica infiammatoria, sono stati fatti tentativi terapeutici con pamidronato endovena, per tre giorni ogni tre mesi, con risultati certamente incoraggianti per quanto riguardava la diminuzione del dolore, l'aumento della mobilità, la possibilità di sospendere altri farmaci (steroidi e metotrexate) (14). Il pamidronato avrebbe infatti un'azione osteolitica ed antinfiammatoria (ad alti dosaggi), per azione diretta sui macrofagi attivi nelle flogosi osteoarticolari.

La *malattia di Menkes* è associata a difettosa sintesi del collagene per inattività dell'enzima lisil-ossidasi. Si accompagna, pertanto, ad osteopenia e fratture ossee. Il trattamento con pamidronato endovena aumenta la BMD e diminuisce il rischio di fratture (15).

La *sindrome di Hadju-Cheney* è una rara malattia ereditaria che si associa ad osteolisi delle falangi terminali e demineralizzazione ossea diffusa, accompagnata da fratture ricorrenti. È stata trattata con successo con alendronato per os (16).

Malattie calcificanti (Tabella 4)

La *miosite ossificante*, chiamata più correttamente fibrodisplasia ossificante, è una patologia autosomica dominante caratterizzata da anomalie scheletriche congenite e calcificazioni eterotopiche progressive dei tessuti molli. Risultati disomogenei sono

stati ottenuti con l'impiego del pamidronato per os (10-40 mg/Kg/die).

La *calcificazione arteriosa* idiopatica infantile è una rara patologia, a eziologia sconosciuta, caratterizzata da deposizione di sali di calcio nella lamina elastica interna di numerose arterie. Sono stati segnalati quattro casi di dissoluzione delle calcificazioni con etidronato.

Le *ossificazioni ectopiche* sono state osservate nel 14% delle lesioni cerebrali traumatiche. Interessano soprattutto ginocchia, spalle e gomiti. Risultati discreti sono stati ottenuti con l'uso di etidronato per os alla dose di 10-20 mg/Kg die, per tre mesi-un anno.

La *dermatomiosite giovanile* si complica con calcinosi nel 30-70 % dei casi. La localizzazione preferenziale è periarticolare, con conseguenze importanti sulla mobilità dell'articolazione stessa. Il trattamento non è ben codificato. È stato segnalato un buon recupero funzionale in un soggetto con dermatomiosite e calcinosi diffusa, trattato con alendronato per os per un anno (17).

Condizioni di ipercalcemia (Tabella 5)

L'*ipercalcemia neoplastica* è un evento raro in pediatria (0,2-0,7 % dei bambini con neoplasia maligna). È dovuta alla invasione diretta dello scheletro da parte di cellule neoplastiche secernenti citochine osteolitiche o alla produzione, da parte della neoplasia, di proteine PTH-like che, rilasciate in circolo, provocano riassorbimento osseo e aumentata avidità di calcio a livello renale. I bisfosfonati vengono utilizzati, nell'*ipercalcemia neoplastica*, per la loro azione anti-osteolitica, per cui il loro effetto, in caso di presenza di proteine PTH-like, è incompleto.

Il pamidronato può essere somministrato, in singola dose e.v., alla posologia di 0,5-1 mg/Kg. La calcemia dovrebbe normalizzarsi nel giro di 3-5 giorni, durante i quali si deve proseguire la terapia con furosemide, idratazione, calcitonina. Se la situazione lo richiede, si può somministrare una seconda dose dopo una settimana.

L'*ipercalcemia secondaria a necrosi lipoidea* sembra dovuta a incontrollata produzione di 1-25 diidrossi-vit D da parte delle cel-

Tabella 5. Esperienze d'uso dei bisfosfonati in condizioni di ipercalcemia.

| Autori | N° pazienti | Patologia | Tipo di farmaco | Dose utilizzata e via di somministrazione |
|---------------------------|--------------------|-------------------|------------------------|--|
| A Buckmaster et al. 1997 | 5 | Neoplasia maligna | Pamidronato | 1-2 mg/Kg ev x 1 |
| J De Schepper et al. 1999 | 2 | Teratoma | Pamidronato | 0,5 mg/Kg ev x 2 |
| B Bembi et al. 1997 | 1 | Leucemia | Pamidronato | 30 mg ev x 1 |
| MT Katluk et al. 1997 | 1 | Leucemia | Pamidronato | 30 mg ev x 1 |
| I Schmid et al. 2001 | 1 | Linfoma | Pamidronato | 75 mg ev x 1 |
| C Akyuz et al. 1999 | 1 | Linfoma | Pamidronato | 1 mg/Kg ev x 1 |
| K Loh et al. 1998 | 1 | Medulloblastoma | Pamidronato | 1,7 mg/Kg ev x 1 |
| A Oguz et al. 1999 | 1 | Paraganglioma | Pamidronato | 90 mg ev x 4 (q 1-2 sett) |
| N Khan et al. 2001 | 1 | Rabdomiosarcoma | Etidronato | 10 mg/Kg po x 1 |
| TP Wiadrowski et al. 2001 | 1 | Necrosi lipoidea | Pamidronato | 1 mg/Kg ev/die x 3 gg |
| AM Rice 1999 | 1 | Necrosi lipoidea | Etidronato | 10 mg/Kg po/die per 8 gg |
| T Go. 2001 | 1 | Necrosi lipoidea | Etidronato | 5-10 mg/Kg po per 16 gg |
| CJ Williams et al. 1997 | 1 | Immobilità | Etidronato | 3,7 mg/Kg po/die per 2 sett |
| AN Lteif et al. 1998 | 1 | Immobilità | Pamidronato | 15 mg ev x 2 |

lule granulomatoze che infiltrano il tessuto necrotico. Il trattamento con pamidronato e.v. o etidronato per os può risultare efficace. Tra le altre cause di ipercalcemia è opportuno ricordare l'immobilità e le ipercalcemie ad eziologia non nota. Anche in queste condizioni i bisfosfonati si sono rivelati efficaci nel normalizzare i livelli sierici di calcio.

Conclusioni

In passato l'uso dei bisfosfonati nei bambini suscitava perplessità a causa del timore che potessero comparire possibili effetti negativi a lungo termine sulla crescita scheletrica. Si pensava che l'interferenza con il rapido rimodellamento osseo potesse portare a deformità o disturbi del normale processo di mineralizzazione. Attualmente sappiamo che nonostante la notevole azione di anti riassorbimento osseo, la crescita lineare ossea continua regolarmente. In certe condizioni si verifica un recupero di crescita e non si osserva una eccessiva soppressione biochimica del rimodellamento osseo. L'osso di nuova formazione è di normale struttura lamellare, non presenta difetti di mineralizzazione od alterazione delle proprietà meccaniche.

L'azione più importante dal punto di vista clinico è l'influenza positiva sul dolore osseo, che si osserva già dalle prime somministrazioni del farmaco.

In conclusione possiamo dire che i bisfosfonati in età pediatrica si sono dimostrati utili in varie patologie e mostrano una buona tollerabilità nel breve e medio termine. L'impiego va riservato a pazienti selezionati, utilizzando le dosi minime efficaci e sotto attento controllo clinico.

In tutti i casi è necessaria una attenta selezione dei pazienti in quanto le esperienze a lungo termine sono per il momento scarse.

Bibliografia essenziale

1. Konè Paut I, Gennai JM, Retornaz K et al. Bisphosphonates in children: present and future. *Arch. Pediatr.* 2002; 8:836-42.
2. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19:80-100.
3. Gober HJ, Kistowska M, Angman L et al. Human T cell receptor $\gamma\delta$ cells recognize endogenous mevalonate metabolites in tumor cells. *J Exp Med*, 2003; 197:163-168.
4. Giuliani N, Pedrazzoni M, Passeri G et al. Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast-like cells. *Scand J Rheumatol*, 1998; 27:38-41.
5. Santini D, Fratto ME, Vincenti B et al. Bisphosphonate effects in cancer and inflammatory diseases. In vitro and in vivo modulation of cytokine activities. *Biodrugs*, 2004; 18:269-278.
6. Hewitt RE, Lissina A, Green AE et al. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood $\gamma\delta$ T cells in response to amino-bisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol*, 2005; 139:101-111.
7. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev*; 2000; 42:175-195.
8. Homik JE, Cranney A, Shea B et al. A metaanalysis on the use of bisphosphonates in corticosteroid induced osteoporosis. *J Rheumatol.* 1999; 26:1148-1157.
9. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*; 2000; 43:1960-1966.
10. Henderson RC, Lark RK, Kecskemethy HH et al. Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr*, 2002; 141: 644-651.
11. Morabito N, Lasco A, Gaudio A et al. Bisphosphonates in the treatment of thalassemia-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 2002; 13:644-649.
12. Golden NH, Iglesias EA, Jacobson MS et al. Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3179-3185.
13. Robinson C, Baker N, Noble J et al. The osteodystrophy of mucopolipidosis type III and the effects of intravenous pamidronate treatment. *J Inherit Metab Dis*, 2002; 25:681-693.
14. Kopterides P, Pikazis D, Kouros C. Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid. *Arthritis Rheum*, 2004; 50:2970-3.
15. Kanumakala S, Boneh A, Zacharin M. Pamidronate treatment improves bone mineral density in children with Menkes disease. *J Inherit Metab Dis*, 2002; 25:391-398.
16. Drake WM, Hiorns MP, Kendler DL. Hedjju-Cheney syndrome: response to therapy with bisphosphonates in two patients. *J Bone Miner Res*, 2003; 18:131-133.
17. Mukamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. *J Pediatr*, 2001; 138:763-766.

Corrispondenza:

Prof. Franco Antoniazzi

Clinica Pediatrica Università di Verona
Policlinico Giambattista Rossi
Piazza Ludovico Antonio Scuro, 10 - 37134 Verona
Tel. 045/8124387 - Fax 045/8200993
e-mail: franco.antoniazzi@univr.it

Interleuchina-18 in bambini ed adolescenti obesi: un nuovo fattore di precoce attivazione endoteliale aterogena

Michele De Simone, Maria Laura Iezzi, Giovambattista Desideri¹, Claudio Ferri¹, Giuseppe Raiola², Katia Pellegrino, Ilaria Pezone

Clinica Pediatrica - Dip. MISP-Università, L'Aquila

¹Clinica Medica - Dip. MISP-Università, L'Aquila

²U.O. di Pediatria - U.O.S. di Auxoendocrinologia e Medicina dell'Adolescenza - A.O. "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro

Riassunto

Obiettivo. L'IL-18, oggi considerata una citochina pleiotropica sia del sistema immune innato che acquisito, alla luce di recenti ricerche, sembra avere un ruolo chiave nella genesi e nella progressione del danno vascolare aterogenico. Il tessuto adiposo produce IL-18 e aumentati livelli circolanti della molecola sono stati descritti in donne obese nelle quali i livelli sono risultati correlati con il peso corporeo e la distribuzione centrale della massa grassa.

Partendo da queste evidenze scientifiche abbiamo investigato il comportamento dei livelli circolanti di IL-18 in una popolazione di bambini ed adolescenti obesi.

Metodi e Risultati. 40 soggetti obesi (10,3 ± 2,5 anni) (BMI 28.9±4.0) e 40 soggetti controllo normopeso (10,3 ± 2,3 anni) (BMI 17.8±2.7) formano l'oggetto dello studio. In tutti venivano calcolati Body Mass Index (BMI) e BMI relativo. Inoltre veniva eseguito il rilevamento della circonferenza corporea a livello di vita e fianchi per il calcolo del WHR (waist hip ratio) come indice di distribuzione del grasso corporeo. In tutti i soggetti veniva rilevata la pressione arteriosa, profilo glicemico ed insulinemico e calcolato l'HOMA_{IR} al fine di stabilire il grado di sensibilità insulinica. Livelli circolanti di IL-18 e 8-iso-PGF_{2α} venivano determinati sia negli obesi che nei controlli mediante metodica ELISA.

Obesi e controlli erano simili per pressione arteriosa e profilo lipemico (*p* NS). I livelli insulinemici di base risultavano significativamente più elevati nel gruppo degli obesi (103.7 ± 40.6 vs 52.2 ± 9.5 pmol/L; *p* < 0.05) nei quali era possibile apprezzare anche la presenza di un significativo grado di insulino-resistenza testimoniato dai più elevati valori di HOMA_{IR} (2.9±1.2 vs 1.4±0.3 *p* < 0.0001). Si evidenziavano livelli circolanti di IL-18 e di 8-iso-PGF_{2α} significativamente più elevati nei soggetti obesi [(IL-18: 198.0±30.4 vs 125.1 ± 20.9 pg/mL *p* < 0.0001); 8-iso-PGF_{2α} (320.1 ± 48.3 pg/L vs 216.0 ± 29.4 *p* < 0.0001)]. Soltanto nel gruppo degli obesi si osservava una significativa correlazione tra livelli circolanti di IL-18 e di 8-iso-PGF_{2α} (*r* 0.485 *p* < 0.0015). Non veniva evidenziata alcuna correlazione tra le molecole studiate ed i parametri antropometrici valutati (*p* NS).

Conclusioni. Il nostro studio dimostra, per la prima volta la presenza di aumentati livelli circolanti di IL-18 in bambini ed adolescenti obesi oltre ad un'aumentata perossidazione lipidica definendo così un fenotipo proinfiammatorio. Resta da stabilire, mediante studi prospettici, se tale fenotipo proinfiammatorio possa rappresentare il trigger per il successivo sviluppo di lesioni aterosclerotiche in grado, a loro volta, di condizionare la prognosi cardiovascolare a lungo termine.

Parole chiave: IL-18, obesità, mediatori infiammazione, perossidazione lipidica.

Interleukin-18 in obese children and adolescents: new marker of inflammation and endothelial cell activation

Summary

Objective. Up-regulation of inflammatory cytokine plays a pivotal role during the earliest phases of atherogenesis. IL-18 could be a key mediator of subclinical inflammation associated with abdominal obesity and represent a link between obesity and the increased risk of developing cardiovascular disease. Circulating IL-18 was found to be increased in obese women and to decrease after weight loss. We examined the hypothesis that circulating levels of IL-18 were elevated in obese children and adolescents.

Methods and Results. Forty obese, aged $10,3 \pm 2,5$ yr (BMI $28,9 \pm 4,0$) and forty non obese subjects, aged $10,3 \pm 2,3$ yr (BMI $17,8 \pm 2,7$) were studied.

BMI and relative BMI as indices of being overweight were calculated; the waist-to-hip ratio was calculated to obtain an anthropometric indice for the pattern of body fat distribution. Plasma glucose ed insulin concentration were evaluated during an oral glucose tolerance test. $Homa_{IR}$ was also calculate. Blood pressure was measured in all subjects.

Circulating levels of IL-18 and the lipid peroxidation product 8-iso-PGF_{2α} were assessed in both groups.

Obese compared with control subjets had similar systolic and diastolic blood pressure levels, serum lipid profile and glucose concentrations (p NS). In contrast, fasting insulin concentrations were higher in obese than in nonobese children ($103,7 \pm 40,6$ vs $52,2 \pm 9,5$ pmol/L; $p < 0,05$). Concordant to this, a significant degree of insuline resistance was present in obese group who manifested with higher $HOMA_{IR}$ when compared with controls ($2,9 \pm 1,2$ vs $1,4 \pm 0,3$ $p < 0,0001$).

Obese group showed higher plasma levels of IL-18 and 8-iso-PGF_{2α} [(IL-18: $198,0 \pm 30,4$ vs $125,1 \pm 20,9$ pg/mL $p < 0,0001$); 8-iso-PGF_{2α} ($320,1 \pm 48,3$ pg/L vs $216,0 \pm 29,4$ $p < 0,0001$)].

Circulatin levels of IL-18 were directly correlated with plasma total 8-iso-PGF_{2α} ($r 0,485$ $p < 0,0015$).

Conclusions. Our study provides clear evidence that obesity in childhood and adolescence is associated with increased circulating levels of IL-18. Increased lipid peroxidation was also present and likely contributed to the observed proinflammatory phenotype.

Whether or not such inflammatory phenotype could set the stage for the development of atherosclerosis and affect cardiovascular prognosis later in life remains to be demonstrated by prospective studies.

Key words: IL-18, obesity, inflammatory mediators, lipid peroxidation.

Introduzione

La up-regulation delle citochine infiammatorie gioca un ruolo fondamentale nel determinismo del fenomeno di attivazione endoteliale nel processo aterogenico precoce (1).

L'obesità insorta in età pediatrica ed adolescenziale sembra sia anch'essa combinata al fenomeno della attivazione endoteliale e potrebbe contribuire all'aumentato rischio precoce cardiovascolare (2). L'IL-18 oggi considerata una citochina pleiotropica sia del sistema immune innato che acquisito (3), alla luce di recenti ricerche, sembra avere un ruolo chiave nella genesi e nella progressione del danno vascolare aterogenico (4, 5).

Il tessuto adiposo produce IL-18 e aumentati livelli circolanti della molecola sono stati descritti in diverse condizioni quali diabete mellito e ipercolesterolemia (4), ciò supporta il concetto che essa medi le complicità dell'obesità come malattie cardiovascolari e diabete mellito tipo 2.

Durante il processo di attivazione endoteliale, i mediatori della risposta infiammatoria determinano l'attivazione del gene IL-18 nei macrofagi. La conseguente aumentata produzione della molecola promuove l'azione della IL-12 che a sua volta favorisce la differenziazione dei linfociti T in Th1; sinergicamente IL-18 e IL-12 stimolano la produzione di INF- γ da linfociti T, Natural Killer, macrofagi e smooth cells (SMCs), terminando con l'ulteriore secrezione di TNF- α e IL-1 β , (7-9). L'azione combinata delle tre citochine: TNF- α , IL-1 β , INF- γ genera un ulteriore aumento dell'espressione del recettore per l'IL-18 (7). Si viene a creare in questo modo un circolo vizioso.

Il reclutamento delle cellule infiammatorie è promosso dall'IL-18

che, tramite il legame al relativo recettore sulle cellule endoteliali, induce l'espressione delle molecole di adesione ICAM-1 e VCAM-1 (7, 10).

Recentemente elevate concentrazioni di tale citochina sono state riscontrate in donne obese nelle quali i livelli sono risultati correlati con il peso corporeo e la distribuzione centrale della massa grassa (11).

Partendo da queste evidenze scientifiche abbiamo studiato il comportamento dei livelli circolanti di IL-18 in bambini ed adolescenti obesi senza evidenza di addizionali fattori di rischio cardiovascolare.

Materiali e metodi

Per il nostro studio è stata considerata una popolazione di 40 soggetti obesi (19 F e 21 M) di età cronologica $10,3 \pm 2,5$ anni che presentavano un grado di obesità medio-grave (BMI $28,9 \pm 4,0$) e 40 soggetti controllo, normopeso (19 F e 21 M), (BMI $17,8 \pm 2,7$), di età cronologica $10,3 \pm 2,3$ anni, giunti in osservazione presso il centro di Auxologia della Clinica Pediatrica di L'Aquila.

In tutti i soggetti, venivano rilevati: statura (statimetro di precisione di Harpenden); peso (bilancia di precisione di Wunder); Body Mass Index (BMI) assoluto [Peso (Kg)/Statura (m²)] e BMI relativo. Quest'ultimo era ottenuto mediante la formula: [BMI/BMI al 50° percentile per età e sesso x 100] (12). Inoltre veniva eseguito

il rilevamento della circonferenza corporea a livello di vita e fianchi per il calcolo del WHR (waist hip ratio) come indice di distribuzione del grasso corporeo.

La pressione arteriosa veniva rilevata in tutti i soggetti in accordo con le linee guida della American Heart Association (13) utilizzando sfigmomanometro Riva-Rocci con appropriato bracciale. I soggetti venivano classificati ipertesi se la loro pressione sistolica e diastolica era superiore al 95° percentile per età e per sesso, dopo correzione per la statura (13).

In tutta la casistica esaminata, in occasione di un ricovero in day hospital, previo consenso informato dei genitori, oltre all'esame laboratoristico routinario comprensivo di profilo epatico e lipidico, veniva eseguito un prelievo ematico basale per la valutazione di IL-18 e 8-iso-PGF_{2α}; aliquote di siero venivano conservate in tubi di polipropilene a -80°C immediatamente la centrifugazione (15 min., 4°C, 3000 rpm). Per le determinazioni sono stati utilizzati i kits del commercio (ELISA; Assay Design Inc. Ann Arbor MI).

Soltanto nel campione obeso veniva eseguito un test di tolleranza al glucosio (OGTT) (1.75gr di glucosio/Kg peso corporeo; dose massima 75 gr). Al fine di accertare lo stato di insulino-resistenza si calcolava l'HOMA_{IR} secondo la formula: [insulina basale (pmol/L) per glicemia basale (mmol/L) / 22.5].

Ciascun soggetto risultava esente da patologia infiammatoria al momento dell'osservazione, da alterazioni endocrino metaboliche e con anamnesi personale e familiare negativa per allergopatie.

Analisi statistica

Sia i valori antropometrici che i parametri di laboratorio sono stati espressi in valori medi ± DS. Per l'elaborazione dei dati ci siamo serviti del "t" di Student e della retta di regressione lineare semplice "r". La significatività statistica è stata considerata a partire da $p < 0.05$.

Questo studio è stato realizzato con la collaborazione della Clinica Medica del Dipartimento di Medicina Interna dell'Università degli Studi di L'Aquila.

Risultati

In Tabella 1 vengono presentate le caratteristiche generali della popolazione studiata. In accordo con i criteri di esenzione utilizzati, obesi e controlli erano simili per pressione arteriosa e profilo lipidico (p NS). I livelli insulinemici di base risultavano significativamente più elevati nei bambini obesi (103.7 ± 40.6 vs 52.2 ± 9.5 pmol/L; $p < 0.05$) nei quali era possibile apprezzare anche la presenza di un significativo grado di insulino-resistenza testimoniato dai più elevati valori di HOMA_{IR} (2.9 ± 1.2 vs 1.4 ± 0.3 $p < 0.0001$). Nessuno dei bambini obesi presentava alterata glicemia a digiuno e dopo 120 min dal carico orale di glucosio.

Si evidenziavano livelli circolanti di IL-18 e di 8-iso-PGF_{2α} significativamente più elevati nel gruppo dei soggetti obesi (IL-18:

Tabella 1. Caratteristiche generali della popolazione studiata.
I dati sono presentati come medie ± 1SD.

| | Obesi (40) | Controlli (40) | Significatività (p) |
|-----------------------------|---------------|-------------------|---------------------|
| N. | | | --- |
| Età media (anni) | 10.3±2.5 | 10.3±2.3 | --- |
| Peso (kg) | 61.3±18.9 | 32.3±9.6 | <0.0001 |
| Altezza (cm) | 143.6±16.1 | 133.1±11.6 | <0.002 |
| BMI (kg/m ²) | 28.9±4.0 | 17.8±2.7 | <0.0001 |
| BMI relativo (%) | 169.1±18.5 | 104.4±13.3 | <0.0001 |
| Rapporto vita/fianchi | 0.93±0.07 | 0.79±0.06 | <0.0001 |
| Colesterolo Tot (mmol/L) | 4.1±0.7 | 4.2±0.5 | --- |
| Colesterolo HDL (mmol/L) | 1.2±0.2 | 1.1±0.2 | --- |
| Colesterolo LDL (mmol/L) | 2.5±0.6 | 2.6±0.5 | --- |
| Trigliceridi (mmol/L) | 1.0±0.4 | 1.0±0.2 | --- |
| Glicemia (mmol/L) | 4.4±0.4 | 4.3±0.5 | --- |
| Insulinemia (pmol/L) | 103.7±40.6 | 52.2±9.5 | <0.0001 |
| HOMA _{IR} | 2.9±1.2 | 1.4±0.3 | <0.0001 |
| Pressione sistolica (mmHg) | 116.7±10.6 | 114.0±9.4 | --- |
| Pressione diastolica (mmHg) | 64.0±9.0 | 61.9±9.1 | --- |

Legenda: BMI: Body Mass Index; HOMA_{IR}: homeostasis model assessment of insulin sensitivity.

198.0±30.4 vs 125.1± 20.9 pg/mL $p<0.0001$); 8-iso-PGF_{2α} (320.1 ± 48.3 pg/L vs 216.0 ± 29.4 $p<0.0001$) (Figure 1 e 2).

Quando i bambini obesi venivano stratificati per quartile di BMI relativo, i livelli circolanti di interleuchina-18 e di 8-iso-PGF_{2α} apparivano simili tra di loro nonostante una evidente diversità del grado obesità tra i diversi quartili (p NS) (Tabella 2).

Soltanto nel gruppo degli obesi si osservava una significativa correlazione tra livelli circolanti di IL-18 e di 8-iso-PGF_{2α} (r 0.485 $p<0.0015$) (Figura 3). Non veniva evidenziata alcuna correlazione tra le molecole studiate ed i parametri antropometrici valutati, sia nei soggetti obesi che nei controlli (p NS) (dati non graficati).

Discussione

Numerose evidenze epidemiologiche documentano l'espansione in forma epidemica dell'obesità nell'età pediatrica ed adolescenziale (14). Questa tendenza epidemiologica è di particolare rilevanza perché l'obesità in età pediatrica è associata ad un aumento della mortalità e della morbilità legata all'obesità in età adulta. Oltre a ciò, l'obesità in età pediatrica predispone allo sviluppo di eventi cardiovascolari nell'età adulta anche indipendentemente dalla persistenza dell'eccedenza ponderale (15). Queste evidenze scientifiche sembrano suggerire che l'obesità in età evolutiva possa favorire lo sviluppo di lesioni vascolari che nel tempo possono aumentare la suscettibilità a sviluppare eventi vascolari.

Un ruolo chiave potrebbe essere svolto dall'IL-18 nella genesi del danno vascolare aterogenico. Questa citochina, infatti, rappresenta un potente stimolo per l'up-regolazione dell'espressione delle molecole di adesione endoteliale (7, 9). IL-18, inoltre, è in grado di promuovere la liberazione di ulteriori citochine infiammatorie quali TNFα, che amplificano il reclutamento delle cellule infiammatorie a livello della parete vasale (7-9). Nel nostro studio abbiamo osservato un significativo aumento dei livelli circolanti di IL-18 nei soggetti obesi senza evidenza di fattori di rischio cardiovascolare addi-

zionali. La presenza di aumentati livelli circolanti di IL-18 rappresenta un ulteriore tassello da inserire nel mosaico dei meccanismi fisiopatologici della flogosi vascolare aterogena che, come già dimostrato dal nostro gruppo (2), vengono precocemente attivati nel bambino obeso: dalla attivazione piastrinica alla attivazione endoteliale, al *release* della frazione solubile del ligando di CD40, molecola profondamente coinvolta nello sviluppo della flogosi vascolare aterogena. Tuttavia, nel nostro studio, non abbiamo osservato alcuna correlazione tra i livelli circolanti di IL-18 nella popolazione di bambini obesi stratificata in quartili in base al BMI relativo. Ciò potrebbe trovare spiegazione nel fatto che l'obesità *per sé*, più che il grado di eccedenza ponderale, rappresenti il *primum movens* dell'aumentata produzione di IL-18, come se esistesse un effetto soglia. Inoltre, merita menzione il fatto che nel nostro studio abbiamo arruolato solo soggetti francamente obesi e non soggetti in semplice soprappeso. Conseguentemente, non possiamo escludere che la mancanza di una correlazione tra BMI, stratificato in quartili, e livelli circolanti di IL-18, possa essere dovuta al ristretto range di BMI nella nostra popolazione di obesi. Per la stessa ragione, il nostro studio non consente di precisare se livelli più modesti di eccedenza ponderale possano essere per sé efficaci nel promuovere la secrezione della citochina.

Infine, negli obesi, si è evidenziato anche un aumento dei livelli circolanti di 8-iso-PGF_{2α}, a suggerire la presenza di aumentata perossidazione lipidica. Gli isoprostani, infatti, vengono generati a partire dall'acido arachidonico attraverso un meccanismo di perossidazione non enzimatica. Poiché i livelli circolanti di IL-18 sono risultati direttamente correlati con quelli dell'8-iso-PGF_{2α}, è lecito ipotizzare che l'aumentata perossidazione lipidica possa avere avuto un ruolo nell' aumentata secrezione di IL-18 in questi soggetti.

In conclusione, il nostro studio dimostra, per la prima volta, la presenza di aumentati livelli circolanti di IL-18 nell'obesità dell'età evolutiva e l'aumentata perossidazione lipidica sembra possa rappresentare, anche in questo periodo della vita il principale meccanismo responsabile dell'aumento dei livelli circolanti di questa cito-

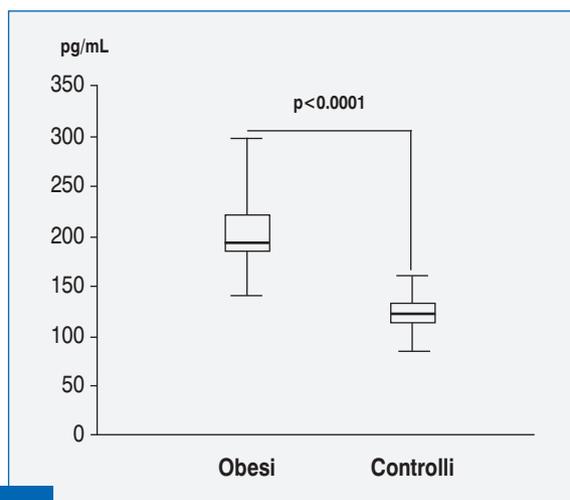


Figura 1.
Livelli circolanti di IL-18.

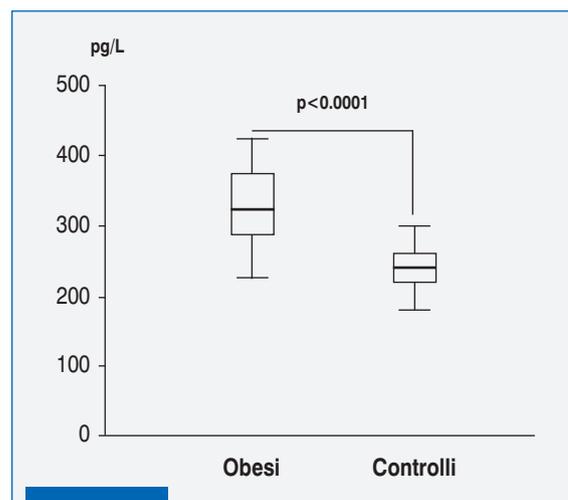


Figura 2.
Livelli circolanti di 8-iso-PGF_{2α}.

Tabella 2. Livelli circolanti di IL-18 e 8-iso-PGF_{2α} nella popolazione di obesi stratificata in quartili in base al BMI relativo. I dati sono presentati come medie ±SD.

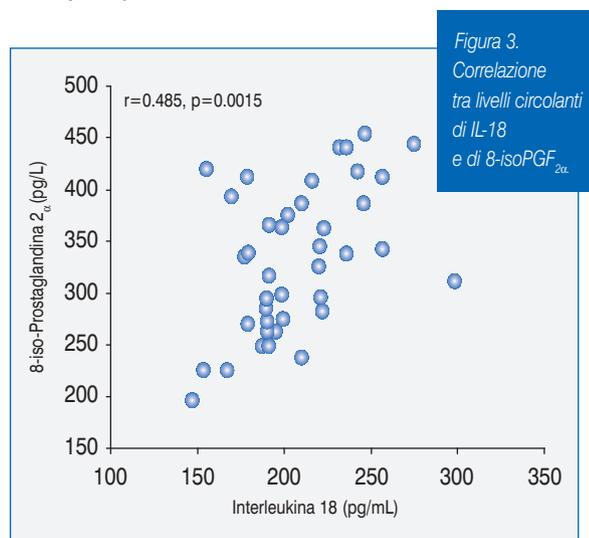
| | I quartile (<155 %) n=10 | II quartile (156-166 %) n=10 | III quartile (167-181%) n=10 | IV quartile (>181 %) n=10 |
|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| BMI relativo(%) | 147.5±4.9 ^a | 161.1±3.9 ^a | 174.5±4.9 ^a | 193.1±12.6 ^a |
| BMI | 24.4±1.0 ^b | 28.2±2.4 ^c | 29.9±2.1 ^c | 33.2±3.55 |
| WHR | 0.9±0.1 | 0.9±1.0 | 0.9±0.1 | 1.0±0.1 |
| IL-18 (pg/mL) | 201.3±22.4 | 198.0±21.5 | 212.8±49.5 | 212.5±36.5 |
| 8-iso-PGF_{2α} (pg/L) | 321.5±66.4 | 310.2±58.7 | 318.2±77.7 | 373.6±64.8 |

Legenda: BMI: body mass index; WHR: rapporto vita/fianchi; ^a: p≤ 0.05 vs altri quartili; ^b: p≤ 0.05 vs II, III e IV quartile; ^c: p≤ 0.05 vs IV quartile.

china infiammatoria proaterogenica. Resta da definire se questo fenotipo infiammatorio possa rappresentare il *trigger* per il successivo sviluppo di lesioni aterosclerotiche in grado, a loro volta, di condizionare la prognosi nell'età adulta.

Bibliografia

- Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part 1. *Circulation*. 2003; 108:1917-1923.
- Desideri G., De Simone M., Iughetti L., et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:3145-3152.
- Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsi H et al. Interleukin -18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Ann Rev Immunol* . 2001; 19:423-474.
- Libbi P Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:2844-2850.
- Gupta S, Pablo AM, Jiang N et al. IFN - γ potentiates atherosclerosis in ApoE Knock - out mice. *J Clin Invest* 1997; 99: 2752 - 2761.
- Skurk T, Kolb H Muller-Scholze S et al. The proatherogenic cytokine interleukin -18 is secreted by human adipocytes.
- Gerdes N, Sukhova GK, Libby P et al. Expression of interleukin (IL) - 18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells and macrophages: implications for atherogenesis. *J Exp Med* 2002; 245 - 257.
- Puren AJ ,Fantuzzi G , Gu Y et al . Interleukin -18 (INF - γ - inducing factor) induces IL- 18 and IL-1β, via TNF - α production from non CD14 + human blood mononuclear cells. *J Clin Invest* . 1998; 101:711 - 721.
- Okamura H , H , Komatsu T et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN - gamma production by T cells. *Nature* 1995; 378:88 - 91.
- Morel JC, Park CC, Woods JM, et al. A novel role for interleukin - 18 in adhesion molecule induction through NFκB and phosphatidylinositol (PI) 3-Kinase - dependent signal trasduction pathways. *J Biol Chem* 2001; 276:37069 - 37075.
- Esposito P. K., Pontillo A., Ciotola M. et al. Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. *Diabetes Care* 2004; 27:272.
- Must AI, Dallal GE, Dietz WH Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:839-846.
- Williams CL, Hayman LL, Daniels SR et al. Cardiovascular health in childhood. A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in the young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the young. *American Heart Association. Circulation* 2002; 106:143-160.
- Slyper AH . The pediatric obesity epidemic:causes and controversies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:2540-2547.
- Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 1996; 45:235-240.



Corrispondenza:

Dr. Michele De Simone

Clinica Pediatrica - Università
Via Vetoio - Coppito II - 67100 L'Aquila
Tel. 338/1854419
e-mail: udesi@tin.it

Un'adolescente con ritardo puberale

Eleonora Dati, Valentina Basoni, Federica Sodini, Donatella Parrini¹, Arturo Abruzzese², Silvano Bertelloni, Giuseppe Saggese

Sezione di Medicina dell'Adolescenza, Dipartimento di Pediatria
¹Laboratorio di Endocrinologia, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia
²UO Neuroradiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Una ragazza di 13 anni e 6 mesi giunge alla nostra osservazione per ritardo nello sviluppo puberale.

Dall'anamnesi risulta che è nata da terza gravidanza espletata con parto cesareo per cecità materna, periodo neonatale nella norma. Allattamento artificiale, divezzamento al terzo mese. Sviluppo psicomotorio nella norma. Anamnesi familiare e patologica remota senza particolari rilievi.

La madre riferisce il proprio menarca all'età di 10 anni; non si hanno dati sull'età di sviluppo paterno. I fratelli sembrano aver avuto lo sviluppo puberale in epoca adeguata. All'esame obiettivo non si rilevano dismorfie o altre anomalie clinicamente rilevabili.

La ragazza ha presentato una crescita staturale-ponderale regolare, l'età ossea risulta adeguata per l'età cronologica; i dati auxologici alla prima osservazione sono riassunti in Tabella 1.

La valutazione dell'asse ipofisi-gonadi mette in rilievo un quadro

Tabella 1. Dati auxologici alla prima osservazione (13.5 anni).

| | | SDS |
|------------------------------------|-------------|--------|
| Statura (cm) | 152 | -0.75* |
| Peso (kg) | 54.8 | |
| Body mass index, kg/m ² | 23.7 | +1.15* |
| Stadio puberale secondo Tanner | Ph 1 B 1 | |
| Velocità di crescita, cm/anno | 2 | -2.9° |
| Età ossea, anni | 13.0 | -03 |
| Bersaglio genetico, cm | 164.8** | +0.27 |
| Statura adulta prevista, cm | 159.2 | -0.50 |

SDS = standard deviation score

* valutata in accordo con Cacciari et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2-20 yr).

J Endocrinol Invest 2006; 29: 581-593

° valutata in accordo con Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity: British children. Arch Dis Child 1966; 41: 613-635

**± 8.0 cm

Riassunto

Una ragazza di 13 anni e 6 mesi giunge alla nostra osservazione per ritardo nello sviluppo puberale. La visita auxologica, i risultati delle indagini endocrinologiche, ecografiche, elettroencefalografiche e di RMN depongono per ipogonadismo ipogonadotropo con anosmia (sindrome di Kallmann).

Un ritardo puberale può essere transitorio, come nel caso del ritardo costituzionale di crescita e pubertà (RCPD), reversibile o permanente. In quest'ultimo caso possono essere in causa alterazioni delle gonadi (ipogonadismo ipergonadotropo) o della regione ipotalamo-ipofisaria (ipogonadismo ipogonadotropo). La sindrome di Kallmann è definita dall'associazione di ipogonadismo ipogonadotropo e anosmia/iposmia.

Parole chiave: amenorrea, ipogonadismo, ritardo puberale, iposmia/anosmia, sindrome di Kallmann.

An adolescent with delayed puberty

Summary

A 13.5 years old girl was admitted in our hospital for delayed puberty. On the basis of clinical data, endocrine tests, and Magnetic Resonance Imaging (MRI) was diagnosed a Kallmann syndrome.

Delayed puberty may be transitory, as constitutional delay of growth and puberty, reversible or permanent. If delayed puberty is permanent, gonadal failure (hypergonadotropic hypogonadism) or alteration of hypothalamic-pituitary axis (hypogonadotropic hypogonadism) may be involved. The Kallmann syndrome is the association between hypogonadotropic hypogonadism and iposmia/anosmia.

Key words: amenorrhea, hypogonadism, delayed puberty, hyposmia/anosmia, Kallmann syndrome.

ormonale, basale e dopo stimolo, di tipo pre-pubere (Tabella 2).

L'ecografia pelvica mostra ovaie ed utero di dimensioni pre-puberi.

Il cariotipo risulta femminile normale (46, XX).

Un approfondimento anamnestico mette in rilievo che la ragazza non percepisce gli odori. Le prove olfattive, eseguite con registrazione elettroencefalografica, dimostrano un tracciato caratterizzato da assenza della risposta agli stimoli olfattivi.

Viene pertanto eseguita una RMN dell'encefalo e della regione ipotalamo-ipofisaria che mostra l'assenza bilaterale dei solchi e dei bulbi olfattivi; le dimensioni della sella turcica risultano ai limiti inferiori della norma (Figura 1).

Sulla base di questi risultati viene posta diagnosi di ipogonadismo ipogonadotropo (sindrome di Kallmann).

La ragazza inizia l'induzione dello sviluppo puberale con 17β-estradolo per via transdermica con comparsa e normale progressione dei caratteri sessuali secondari.

Discussione

I. Ritardo puberale

Nella femmina, si definisce come ritardo puberale l'assenza di caratteri sessuali secondari ad un'età cronologica $> +2$ DS rispetto alla norma, cioè l'assenza di telarca all'età di 13 anni, oppure, il mancato completamento di uno sviluppo puberale, normalmente comparso, entro 5 anni dal suo inizio, o un arresto ad uno stadio maturativo intermedio per più di due anni, o l'assenza del menarca a 15 anni (2). Il normale sviluppo puberale implica una complessa e coordinata interazione tra l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e l'apparato genitale. Ogni fattore, endogeno od esogeno, che alteri questo equilibrio può essere causa di ritardo puberale (2).

In linea generale un ritardo puberale può essere transitorio, come nel caso del ritardo costituzionale di crescita e pubertà (RCCP), reversibile o permanente (Tabella 3) (7).

Tabella 2. Dati endocrini osservati nella paziente alla prima osservazione.

| | | Valori normali per l'età* |
|------------------------------------|------|--|
| LH basale, UI/L | 0.2 | fase follicolare: 2.0-12 |
| LH picco°, UI/L | 2.2 | picco ovulatorio: 7-25 fase luteinica: 1.5-10 |
| FSH basale, UI/L | 0.1 | fase follicolare: 2.0-15 |
| FSH picco°, UI/L | 3.3 | picco ovulatorio: 30-85 fase luteinica: 3.0-18 |
| 17 β -Estradiolo, pg/ml | 0.9 | <20 prepubere |
| Prolattina, ng/ml | 4.4 | 5.0-25 |
| DHEAS, μ g/ml | 0.67 | 1.2-3.6 |
| Δ_4 -Androstenedione, ng/ml | 3.5 | 0.2-3.1 |
| 17-OHP, ng/ml | 0.5 | fase follicolare: 0.1-0.8 fase luteinica: 0.9-3.4 |
| Cortisolo, ng/dl | 430 | 44-225 |
| ACTH, pg/ml | 10.3 | 10-60 |

*dopo stimolo con GnRH (100 μ g/e.v.)

Il RCCP è la causa più frequente di ritardo puberale. Presenta una maggiore frequenza nel sesso maschile ed è caratterizzato da storia familiare positiva per ritardo puberale, bassa statura in relazione all'età cronologica, ma generalmente appropriata per lo stadio puberale e per la maturazione ossea, entrambi di solito ugualmente in ritardo (7, 8). Si tratta di una condizione benigna, cioè presenta un'evoluzione spontaneamente favorevole le cui caratteristiche cliniche sono riportate in Tabella 4.

Nell'evenienza di un ritardo puberale permanente possono essere in causa alterazioni delle gonadi (*ipogonadismo ipergonadotropo*) o della regione ipotalamo-ipofisaria (*ipogonadismo ipogonadotropo*) (Tabella 3).

La diagnosi differenziale tra le varie forme si basa, oltre che su un approfondito inquadramento clinico, sulla valutazione endocrina, eventualmente associata all'analisi del cariotipo e allo studio con tecniche di immagine della regione pelvica e/o del SNC(4) secondo le indicazioni riportate nella Tabella 5.

2. Sindrome di Kallman

Tra le varie condizioni di ipogonadismo ipogonadotropo, una forma particolare è rappresentata dalla *sindrome di Kallmann*, che rappresenta l'associazione di ipogonadismo ipogonadotropo e anosmia/iposmia (6). Tale condizione fu descritta per la prima volta nel 1856 dal Maestre de San Juan, patologo spagnolo, e successivamente riconosciuta come patologia ereditaria da Kallmann, Schoenfeld e Barrere nel 1944 (1). La sindrome di Kallmann è una malattia rara, come tale individuata dal Ministero della Salute (cod. RC0020), con una prevalenza stimata di 1/10.000 maschi e di 1/50.000 femmine (10).

Le principali caratteristiche cliniche della sindrome anche in rapporto alle due più frequenti varianti genetiche denominate KAL-1 e KAL-2(4,6) sono riportate in Tabella 6.

L'ipogonadismo è dovuto al deficit dell'ormone rilasciante le gonadotropine (GnRH), causato probabilmente da un difetto totale o parziale nella migrazione dei neuroni GnRH secernenti durante lo sviluppo embrionale. Ciò causa la mancata formazione del pulse generatore ipotalamico e quindi l'assenza di incremento di GnRH nel sistema portale ipofisario con mancato sviluppo puberale spontaneo nella maggior parte dei pazienti.

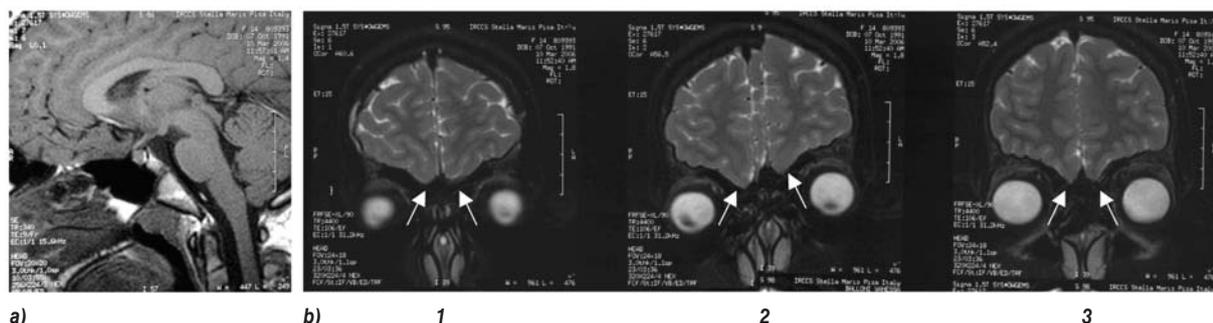


Figura 1. a) RM regione ipotalamo ipofisaria (sezione sagittale) che mette in evidenza l'ipoplasia della ghiandola ipofisaria; b) RM encefalo (sezione trasversale) che mette in evidenza l'ipotrofia di solchi (1), bulbo (2) e tratti (3) olfattori.

Tabella 3. Principali cause di ritardo puberale nella femmina.

Ritardo puberale transitorio

Ritardo puberale costituzionale

Ritardo puberale reversibile

Secondario a patologie croniche (malattia celiaca, malattie infiammatorie croniche, insufficienza renale)

Secondario a patologie endocrine (ipo- o iper-tiroidismo, iperprolattinemia, ipercortisolemia)

Secondario a deficit energetico (malnutrizione, anoressia nervosa, eccessiva attività fisica)

latrogeno: totale (GnRH analoghi), parziale (inibitori aromatasi)

Permanente (Ipogonadismi)

Ad insorgenza prenatale

Ipergonadotropo (sindrome di Turner; agenesia/disgenesia gonadi)

Ipogonadotropo (idiopatico, associato a difetti genici o malformativi dell'ipofisi)

Ad insorgenza post-natale

Patologie gonadiche (iper-gonadotropo: autoimmune, infezioni)

Traumi SNC (ipogonadotropo)

Tumori SNC (ipogonadotropo)

latrogeno (iper- o ipogonadotropo: post-chirurgico, radio-/chemio-terapia)

Tabella 4. RCCP: caratteristiche cliniche principali.

- Valutazione clinica negativa per malattie croniche, deficit nutritivi, sindromi genetiche, disturbi endocrini o psichici.
- Anamnesi positiva per ritardo puberale (es. padre, madre, zii, cugini, etc.).
- Bassa statura armonica (usualmente < 2 SDS per l'età cronologica).
- Età ossea ritardata (~2 anni; in genere comparabile con età staturale).
- Pubertà ritardata (non oltre i 16 anni nelle bambine).
- Inizio dello sviluppo puberale al raggiungimento della cosiddetta età ossea puberogena (~11 anni nella femmina).
- Evoluzione favorevole (recupero del deficit di crescita e normale progressione dello sviluppo puberale, dopo inizio pubertà).

Tabella 5. Ritardo puberale: Algoritmo di valutazione.

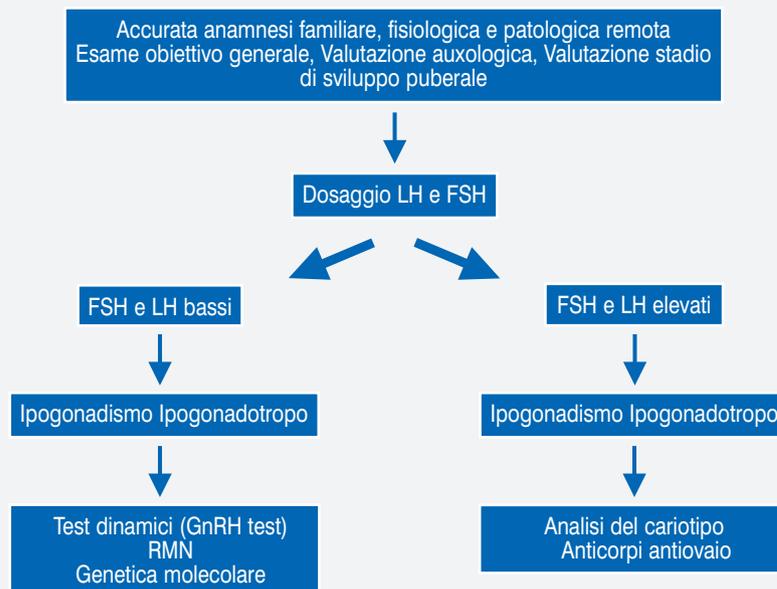


Tabella 6. Principali caratteristiche cliniche della sindrome di Kallmann.

- Pubertà spontanea: assente o con inizio ritardato e arresto nella sua progressione
- Anosmia/Iposmia
- Micropene e/o criptorchidismo (nel maschio)
- Anomalie neurologiche (movimenti speculari)
- Piede arcuato
- Sindrome cerebellare
- Anomalie renali

Caratteristiche fenotipiche di KAL-1

- Aplasia renale unilaterale
- Sordità
- Anormalità dei movimenti oculari
- High-arched palate

Caratteristiche fenotipiche di KAL-2

- Palatoschisi
- Agenesia dentale
- Agenesia del corpo caloso
- Fusione delle ossa del quarto e quinto metacarpo
- Agenesia della cartilagine nasale unilaterale
- Coloboma dell'iride
- Ipogonadismo reversibile (raro)

L'anosmia/iposmia, anche questa totale o parziale, è legata all'assenza o all'ipoplasia del bulbo e del tratto olfattivo, secondari ad una mancata migrazione dei neuroni olfattivi dalla placca olfattiva all'encefalo, attraverso la futura zona cribriforme. I due difetti sono associati in quanto queste due linee cellulari presentano un comune sviluppo durante l'ontogenesi. I neuroni GnRH secernenti originano infatti nella zona mediale della placca olfattiva e migrano lungo le vie di sviluppo dei nervi olfattivi terminali e del nervo vomeronasale per raggiungere poi l'ipotalamo (1, 3, 6). Dal punto di vista genetico, la sindrome di Kallmann rappresenta una condizione eterogenea, per la quale si conoscono tre tipologie di trasmissione.

- *La forma legata al cromosoma X* è dovuta alla mutazione del gene KAL-1, localizzato nel braccio lungo del cromosoma X in posizione 22.3. Tale gene codifica per una glicoproteina, anosmina-1, presente nella matrice extracellulare durante il periodo dell'organogenesi, che mostra significative omologie con molecole aventi specifici ruoli nello sviluppo neuronale. Esperimenti in vitro hanno dimostrato un ruolo per l'anosmina-1 nel controllo dell'adesione cellulare, dell'allungamento e della fascicolazione del neurite/assone e nell'attività migratoria dei neuroni GnRH secernenti (1).
- *La forma autosomica dominante* è dovuta alla mutazione del gene KAL-2, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 8 in posizione 12. Tale gene codifica per il recettore 1 per il fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR1). Tale mutazione causa la perdita della funzionalità del recettore stesso con difficoltà di legame con il suo fisiologico ligando (FGF). Durante lo svi-

Tabella 7. Sindrome di Kallmann: schemi di terapia ormonale utilizzati nelle femmine.

- etinil-estradiolo: 2.5-5 µg/die (= 50-100 ng/kg/die) per os; le dosi devono essere gradualmente aumentate fino alla dose dell'adulto (20-25 µg/die).
- 17β-estradiolo micronizzato: 5 µg/kg/die per os; le dosi devono essere gradualmente aumentate fino alla dose dell'adulto.
- Estrogeni coniugati: per l'induzione ~0.3 mg/die, poi ~0.6 mg/die.
- 17βµ-estradiolo depot: 0.2 mg/mese, con incremento di 0.2 mg ogni 6 mesi fino a 1.0 mg; poi incrementi di 0.5 mg ogni 6 mesi fino ad una dose massima di 3.0 mg/mese.
- Progestinici: 5 - 10 mg/die (giorni 10 - 14, per ogni ciclo mestruale); da associare alla terapia estrogenica dopo 12 - 24 mesi o dopo la comparsa di spotting.

| | Equivalenze (mg/die) | NOTE |
|---------------------|-------------------------|--|
| 17 β-estradiolo | 1 | è l'ormone naturale nella specie umana non efficace per os (in attivazione epatica) |
| Etinilestradiolo | 0.01 | analogo sintetico, ha la capacità di interagire con il recettore degli estrogeni in maniera analoga al 17 β-estradiolo, emivita più lunga; maggiore inibizione della sintesi di IGF-1, non subisce inattivazione epatica |
| Estrogeni coniugati | 0.3 | precursore fisiologico del 17 β-estradiolo; non subisce inattivazione epatica |

luppo embrionario, FGFR1 è espresso in una moltitudine di tessuti tra i quali il tessuto scheletrico e l'encefalo, sembra inoltre necessario alla iniziale formazione del bulbo olfattorio (3, 5, 6, 9).

- La *forma autosomica recessiva* non ha ancora ricevuto una precisa definizione, in quanto rimane da identificare il gene responsabile.

Le mutazioni di KAL-1 e KAL-2 sono in causa nel 20% dei casi di sindrome di Kallmann. In una percentuale elevata di casi non si riconosce una familiarità (*forme sporadiche*) (10).

L'individuazione neuroradiologica di un'ipoplasia o di un'aplasia del bulbo olfattivo permette la conferma di diagnosi di sindrome di Kallmann.

Il trattamento prevede una terapia sostitutiva ormonale per indurre e mantenere lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari e, nelle femmine, la comparsa dei cicli mestruali (Tabella 7). Nei pazienti adulti, è oggi possibile anche l'induzione, se desiderata, della fertilità. Non esiste invece alcun trattamento per l'anosmia.

Bibliografia

1. Hu Y, Tanriverdi F, Mac Coll G.S, Bouloux P.M.G. Kallmann's syndrome: molecular pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35:1157-1162.
2. Hunter T, Heiman D.L. Amenorrhea: Evaluation and Treatment. *Am Fam Phys* 2006; 73:1374-1382.
3. Iovane A, Aumas C, de Roux N. New insights in the genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (Suppl 3): U83-8.
4. Mac Coll G, Quinton R, Bouloux P.M.G. GnRH neuronal development: insights into hypogonadotropic hypogonadism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:112-118.
5. Pitteloud N, Meysing A, Quinton R et al. Mutations in fibroblast growth factor receptor 1 cause syndrome with a wide spectrum of reproductive phenotypes. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255:60-69.
6. Sato N, Katsumata N, Kagami M. et al. Clinical Assessment and Mutation Analysis of Kallmann Syndrome 1 (KAL1) and Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1, or KAL2) in Five Families and 18 Sporadic Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1079-1088.
7. Traggiai C, Stanhope R. Delayed puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:139-151.
8. Traggiai C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol* 2003; 17:41-56.
9. Trarbach E.B, Costa E.M.F, Versiani B et al. Novel Fibroblast Growth Factor Receptor 1 mutations in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism with and without anosmia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4006-4012.
10. Zenaty D, Bretones P, Lambe C et al. Paediatric phenotype of Kallmann syndrome due to mutations of fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1). *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254-255:78-83.

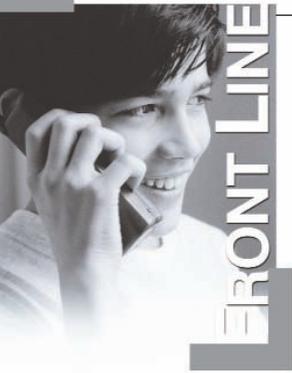
Corrispondenza:

Dott. Silvano Bertelloni

Dipartimento di Pediatria
Università degli Studi di Pisa

Tel. 050/922743

e-mail: s.bertelloni@clp.med.unipi.it



Campioni nel quotidiano prima, nello sport poi.

Educare i giovani campioni a divenire campioni nella vita

Giovanni Caldarone

Roma

L'età evolutiva e l'adolescenza, rappresentano l'arco di tempo in cui, generalmente, viene scoperto l'*atleta*.

Se intorno a lui si forma un ambiente familiare sereno, propenso ad assecondarlo nella sua scelta sportiva e se ha la ventura d'incontrare tecnici dotati di esperienza e lungimiranza, tali da educarlo al sacrificio dell'allenamento, all'orgoglio e alla soddisfazione per i progressi tecnici, alla sconfitta vissuta come slancio per nuovi traguardi, allora quell'*atleta* può diventare un *campione*.

Il campione impara presto a capire che il suo rendimento sportivo è in intimo e indissolubile rapporto col suo benessere psicofisico, ma altrettanto presto impara a capire che il livello di tale benessere è intimamente legato ai suoi comportamenti, alla sua vita di relazione, all'osservanza di regole di vita che, ad altri è permesso trascurare, mentre per lui sono fondamentali e corollario delle sue prestazioni sportive.

L'*atleta* non fuma, beve alcolici con sobrietà e moderazione senza mai abusarne, riconosce al sonno un ruolo di necessario riposo dopo le fatiche degli allenamenti rispettando gli orari, è attento alla sua alimentazione, al reintegro energetico, alle scelte preferenziali, osservando sempre un criterio di "prudenza" e adottando con metodo quanto gli viene proposto dagli esperti.

Del resto noi stessi abbiamo educato generazioni di atleti olimpici a considerare il regime alimentare come facente parte del programma di allenamento adattandolo alle caratteristiche antropometriche, al dispendio energetico, agli obiettivi del programma tecnico, agli impegni agonistici, agli orari della giornata, nel rispetto dei gusti e delle personali abitudini. Per l'*atleta* insomma un regime dietetico nutrizionale personalizzato, in grado di promuovere un elevato livello di buona salute e favorire altrettanti standard di efficienza e di rendimento tecnico-atletico.

Ma nonostante questi buoni progetti e propositi l'*atleta*, nel corso della sua attività, può andare incontro ad altre variabili in grado di alterare, talvolta per lunghi periodi, la sua integrità fisica, il suo equilibrio psicoemotivo: per esempio un episodio morboso o, più frequentemente, un incidente traumatico.

I severi allenamenti, gli impegni agonistici ripetuti e ravvicinati, i sovraccarichi funzionali di alcune strutture in rapporto ai gesti tecnici specifici di ogni disciplina sportiva, l'usura di organi ed apparati per longevità professionale, gli errori nella preparazione e nei programmi, sono solo alcune delle tante cause che possono favorire il

trauma, anche in discipline sportive in cui non c'è contrasto con l'avversario, come per esempio negli sport di "destrezza".

La capacità di gestire il trauma o l'evento morboso, la necessità di affrontare a volte interventi chirurgici indaginosi e/o a rischio di danni permanenti, l'adesione ai programmi di riabilitazione, la volontà di ritornare ad essere come prima attraverso severi programmi di ricondizionamento fisico e psichico, sono le altre doti che il grande *atleta* mette in campo nei momenti di difficoltà, per una attività professionale che egli sa essere a rischio di tali eventi. Per dimostrare come un campione di sport viene educato a comportarsi da campione anche e soprattutto in condizioni di emergenza ed avverse, presentiamo due casi clinici che, meglio di qualsiasi considerazione o ragionamento, può dare la misura di quanto detto finora.



J. Ch., 35 anni, atleta di livello mondiale della Ginnastica Artistica maschile. Più volte campione del mondo di specialità (anelli), Campione Olimpico ad Atlanta (1996), ancora in attività.

Nel luglio del '92, a 23 anni, mentre si preparava per le Olimpiadi di Barcellona, in allenamento, in una azione di corsa con spinta in alto si produceva la "rottura traumatica del tendine d'Achille di destra".

L'intervento chirurgico di riparazione e di ricostruzione del tendine veniva praticato presso la clinica Ortopedica dell'Università La Sapienza di Roma.

Con l'arto in apparecchio gessato e con le stampelle, l'atleta partecipava in agosto alle Olimpiadi di Barcellona in qualità di telecronista.

Nei primi giorni del settembre '92 inizia il programma di riabilitazione. La prima parte del programma è rivolto in particolare al recupero dell'escursione del tendine con tecniche di massaggio e di mobilizzazione del piede con movimenti passivi di flessione-estensione e di lateralità.

Nel contempo con il massaggio manuale viene riattivata la circolazione ematica e linfatica locale e favorire così il riassorbimento dell'edema post-chirurgico. Il trattamento veniva praticato per due sedute giornaliere e per un periodo di circa quattro settimane. Durante tale periodo, inoltre, da fermo, praticava esercizi di ricondizionamento per le braccia, per il tronco, per l'arto inferiore sano, per riprendere e mantenere un tono muscolare ottimale a carico di tutte le strutture non interessate dal trauma e quindi dall'intervento chirurgico.

Nella seconda parte del programma riabilitativo viene avviato il recupero in acqua (idrochinesiterapia) con esercizi di mobilizzazione articolare della caviglia, stretching del tendine e deambulazione in acqua. Nello stesso tempo, con l'aiuto di un metodologo dell'allenamento, veniva intrapreso il lento e progressivo programma di ricondizionamento generale, di tipo prevalentemente aerobico.

Dopo circa sei settimane, ha iniziato il trattamento riabilitativo per il recupero progressivo della forza dei muscoli gemelli e soleo, nonché di tutti gli altri distretti muscolari. Il programma "per la forza" è stato praticato a secco con esercizi di potenziamento muscolare a corpo libero e con apparecchiature isotoniche ed isocinetiche. Contestualmente il programma di ricondizionamento generale prima praticato in acqua, veniva trasferito su nastro trasportatore e infine su campo erboso.

L'intero programma di riabilitazione e ricondizionamento si è concluso in circa sei mesi, ma già dalla seconda metà del 4° mese, con il suo allenatore di ginnastica artistica, riprendeva alcuni esercizi specifici in palestra.

Alla conclusione del programma riabilitativo iniziava la preparazione tecnica specifica per raggiungere il suo elevatissimo standard di rendimento.

Nell'aprile '93, a distanza di nove mesi dal grave incidente subito vinceva il titolo Mondiale di specialità, e ha ripetuto questa impresa nel '94, nel '95, nel '96, anno nel quale ha vinto anche l'Oro Olimpico di Atlanta!

All'intero programma riabilitativo dell'atleta ha partecipato un team con diverse figure professionali (nutrizionista, dietista, psicologo, fisioterapisti, ricondizionatori atletici, tecnici sportivi) che hanno messo in atto un insieme di protocolli adeguati alle caratteristiche morfofunzionali del soggetto, alle particolari situazioni psicologiche e ambientali, alle qualità fisiche dell'atleta in funzione della specifica disciplina praticata.

La folgorante carriera sportiva di questo grande atleta è la più valida dimostrazione che strutture adeguate e un team di spe-



cialisti sapientemente coordinati, rappresentano i percorsi necessari per restituire allo sport di élite atleti di elevatissimo valore agonistico.

La storia sportiva di questo grande atleta ancora una volta viene interrotta a causa di traumi subiti, come quello occorsogli nel giugno 2000 in preparazione per le Olimpiadi di Sydney.

In allenamento si produceva la "rottura traumatica distale del tendine del capo lungo del bicipite brachiale di destra". Ancora una volta si sottoponeva ad intervento chirurgico riparativo e successivamente riprendeva articolati programmi di riabilitazione e di ricondizionamento. Le sue incrollabili doti di volontà e di sacrificio, sostenute da un team di specialisti che già con lui aveva operato in passato, hanno in pochi mesi restituito l'atleta al completo recupero clinico e funzionale.

Tuttavia avendo superato, all'epoca, i 31 anni maturava l'idea di abbandonare il grande sport e di dedicarsi alla carriera di dirigente, senza per altro mai smettere di allenarsi anche se con impegno e tempi diversi.

Da qualche mese ha ripreso ad allenarsi con impegno e regolarità: nello scorso marzo ha partecipato ai Campionati Europei di Ginnastica Artistica. Ha fatto un'ottima gara con una buona prestazione generale. È andato in finale agli anelli, suo attrezzo preferito e si è classificato all'8° posto.

Forse la carriera sportiva di questo grande atleta non si è ancora conclusa¹.

¹Infatti ha vinto un bronzo olimpico alle Olimpiadi di Atene 2004. Attualmente fa il dirigente sportivo ed è consulente del Ministero per le Politiche Giovanili e per lo Sport.

G. Tr., 33 anni, atleta di livello mondiale di scherma, fioretto femminile. Più volte vincitrice di Coppa del mondo di specialità, più volte Medaglia d'oro Olimpica individuale e a squadre. Tuttora in attività.

Nel febbraio '92, in una gara di Coppa del Mondo, durante un assalto, per interrompere l'attacco dell'avversaria, finiva fuori pedana: col piede fisso al suolo, subiva un movimento di violenta torsione in valgo-rotazione esterna del ginocchio sinistro. L'esame clinico e i successivi esami strumentali confermavano la diagnosi di lesione del L.C.A. e del corno posteriore del menisco mediale. In accordo con il Prof. Perugia, nostro consulente per gli atleti di alto livello, si decideva di optare per il trattamento conservativo in modo da permettere la partecipazione dell'atleta alle imminenti Olimpiadi di Barcellona (luglio '92), alle quali non avrebbe potuto partecipare se sottoposta ad intervento chirurgico riparativo con conseguente periodo di convalescenza e di recupero (sei-otto mesi).

Dopo circa dieci giorni dal grave trauma subito l'atleta veniva avviata ad un intenso programma di riabilitazione, protetta da uno speciale tutore.

Protocollo riabilitativo

- risoluzione del dolore (con farmaci per via generale e per uso topico)
- recupero della mobilità articolare e inizio dell'attività di ricondizionamento generale
- ripristino della funzione propriocettiva degli arti inferiori
- potenziamento muscolare generale e dell'arto inferiore infortunato
- ricondizionamento specifico all'attività sportiva

Anche se descritte distintamente, in realtà queste fasi si sono svolte in maniera interdipendente ed embricate.

L'atleta si è sottoposta a cinque sedute settimanali (due ore al mattino, un ora al pomeriggio), fino a circa due settimane prima dei Giochi Olimpici.

Oltre a medici e fisioterapisti al programma riabilitativo hanno collaborato nutrizionisti, psicologi, metodologi dell'allenamento e maestri di scherma.

Particolare cura è stata riservata ai programmi nutrizionali, che unitamente ai programmi riabilitativi, hanno permesso una lieve perdita di peso, con notevole miglioramento del rapporto massa magra/massa grassa, caratterizzato da un evidente incremento

del tono-trofismo muscolare, non solo degli arti inferiori (compreso l'arto infortunato!), ma anche della muscolatura addominale e delle braccia.

Questi sorprendenti risultati hanno motivato giorno per giorno l'atleta, che assistita da un team di professionisti ben coordinato, si è sottoposta a lunghe e spesso estenuanti sedute di riabilitazione, sempre concentrata e serena.

Grande è stata la soddisfazione per gli ottimi risultati raggiunti nel corso delle Olimpiadi di Barcellona, giunti a conclusione dell'articolato e gravoso programma riabilitativo in precedenza descritto. L'atleta nella sua specialità di fioretto femminile vinceva l'Oro Olimpico nel torneo individuale e nel torneo a squadre.

Concluse le Olimpiadi del '92, dopo un periodo di meritato riposo, si sottoponeva ad intervento ricostruttivo del L.C.A. del ginocchio sinistro e dopo un nuovo lungo periodo di riabilitazione, ritornava all'attività agonistica. Da allora ha continuato a praticare la scherma ai più alti livelli, vincendo Campionati Europei, Coppe del Mondo, e altri Ori Olimpici.

Nello scorso mese di aprile ha vinto una gara internazionale di Coppa del Mondo guadagnando la partecipazione alle prossime Olimpiadi di Atene.

Anche per questa grande atleta la carriera sportiva non si è ancora conclusa!²

Non è facile vivere da "campioni": i casi descritti sono paradigmatici di come un campione viva la sua stagione agonistica all'insegna dell' "impresa", di quale fatiche, difficoltà, ostacoli, incidenti è costellata la sua vita e soprattutto di quante e quali doti deve essere fornito un campione per affrontare e superare quel che incontra sulla sua strada.

Per l'insieme di questi motivi l'atleta caratterialmente si forma e si consolida nel corso dell'adolescenza e questa crescita di personalità accompagna di pari passo la sua crescita attitudinale e tecnica.

Per affrontare con coraggio e determinazione le prove agonistiche che si susseguono egli è destinato a maturare precocemente, apprendendo da subito come deve comportarsi per gestire al meglio il suo fisico e il suo equilibrio psicologico.

Egli in pratica diviene campione di sport, avendo imparato da giovanissimo a comportarsi da campione giorno per giorno: nella stragrande maggioranza dei casi il giovane atleta di vertice si educa a divenire e a comportarsi da campione anche nella vita.

²G.Tr. è ancora in attività; dopo essersi sposata e aver avuto un figlio, continua a partecipare e a vincere in Competizioni Mondiali ed Olimpiche. Un vero fenomeno di longevità atletica, una grande Campionessa di vita e di Sport.



The adolescent with thyroid disease

Donald E. Greydanus

Michigan State University, Kalamazoo Center for Medical Studies, USA

Summary

Thyroid diseases are among the most frequent endocrine diseases seen among children worldwide (1-6). They may produce mild to serious metabolic abnormalities, cosmetic distortions ranging from mild to huge goiter and orbital distortions, and various forms of neoplasia. This paper reviews basic evaluation principles for thyroid diseases diagnosed in adolescents and young adults. It discusses hyperthyroidism in some of its various forms, hypothyroidism, simple goiter, the thyroid nodule and neoplasia; approaches to management are addressed.

Key words: adolescent, thyroid diseases, graves' disease, thyroid nodules.

Hyperthyroidism

The term *hyperthyroidism* refers to an overproduction of thyroid hormones, T₃, T₄, or both, by the thyroid gland itself. *Thyrotoxicosis*, on the other hand, refers to the symptom complex caused by excess thyroid hormone from any source (7). The principal causes of hyperthyroidism are listed in Table 1.

Thyrotoxicosis is less common in adolescents than in adults and is almost always a result of Graves' disease. It affects growth, skeletal maturation, and pubertal development in this age group. It is often associated with a family history of autoimmune thyroid disease (8) and may also occur in a combination with other autoimmune endocrine disorders, such as adrenocortical insufficiency and type 1 diabetes mellitus in the auto-immune polyglandular syndromes (9). Non-endocrine autoimmune disorders may also be seen with Graves' disease, including rheumatic diseases, idiopathic thrombocytopenic purpura, vitiligo, myasthenia gravis, and others; it is seen more often in Down syndrome than in normal children (9). It occurs more often in girls than in boys (10, 11) Many adolescents with Graves' disease have elevated levels of antithyroglobulin and antithyroid peroxidase antibodies. Still more often seen are high serum concentrations of TSH receptor-surface (TSHR-S) antibodies, also called thyroid stimulating immunoglobulins (TSI). None of these antibodies needs to be routinely obtained during a clinical work-up unless there is reason

Table 1. Precipitating Factors in Thyrotoxicosis.

Graves' disease (may be activated by puberty or pregnancy)

Toxic adenoma (s)

Subacute thyroiditis

Acute thyroiditis

- Viral
- Other infections

Excess iodine intake in setting of underlying thyroid disease

TSH-secreting pituitary adenoma

McCune-Albright Syndrome

Metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma

Organic pollutants

Exogenous or surreptitious thyroid hormone intake

to suspect a cause of thyrotoxicosis other than Graves' disease. The persistence of TSHR-S antibody after a period of successful antithyroid drug therapy for Graves' disease portends likely persistence or recurrence (12).



Diagnosis and treatment of Graves' disease

Clinical diagnosis of overt advanced Graves' disease is usually straightforward, but the clinical signs and symptoms in the early stages may be very non-specific. In that respect, the disease may appear insidiously, presenting only as behavioral changes, weight loss, muscle weakness, or failure to grow normally. The young patient may present with several features listed in Table 2. Many patients complain of rapid and pounding heartbeat. On physical examination an asymptomatic, diffuse goiter is generally present. Patients may also manifest stare and lid lag, but manifestations of signs of true orbitopathy, such as exophthalmos or conjunctival problems are not as common, especially in adolescents.

These distinctive features should only be used as a clue to the existence of, rather than definitive proof of, hyperthyroidism. Confirmatory diagnosis and therapeutic decisions must be strictly based on laboratory data, convincing symptoms notwithstanding. Patients with thyrotoxicosis are emotionally labile and anxious, and may have "classical" symptoms that may or may not be in concordance with the biochemical picture.

The diagnostic laboratory studies include an elevated free T4 with

Table 2. Symptoms and signs of thyrotoxicosis in adolescents.
(adapted from ref.1 with permission)

| |
|---|
| Nervousness and tremor |
| Goiter (occasionally with bruit or thrill) |
| Exophthalmos (virtually exclusively in Graves' disease) |
| Tachycardia with wide pulse pressure at rest |
| Hypertension |
| Irritability, restlessness, anxiety |
| School problems, including shortened attention span and poor penmanship |
| Proximal muscle weakness, myopathy |
| Heat intolerance |
| Increased sweating, smooth skin, fine hair |
| Systolic murmur |
| Weight loss with hyperphagia |
| Diarrhea |
| Palpitation |
| Shortened deep tendon reflex time |
| Bone demineralization, hypercalcemia, hypercalciuria, hyperphosphaturia |
| Oligo- or amenorrhea |
| Evidence of coexisting endocrinopathy |

a low, often undetectable TSH value (Table 3). Measurement of high antibody titers against thyroperoxidase and thyroglobulin and most specifically TSI are confirmatory of the auto immune etiology. Isolated T3-thyrotoxicosis may present with elevated levels of Free T3 while free T4 values may be normal. This may be more likely found when total, rather than free, T4 is measured (13) and in areas of iodine insufficiency.

Radioiodine scanning may show increased uptake, but is not ordinarily indicated in Graves' disease. The test may occasionally be helpful in sub-clinical disease (i.e., low TSH with normal fT4 and fT3 values) or when nodular thyroid disease is found. A nodule that takes up no tracer should be evaluated for cancer, which may occasionally coexist with Graves' disease. A very low radioiodine uptake in common with chemical hyperthyroidism suggests surreptitious thyroxine ingestion, although a very low serum thyroglobulin value is a superior screener for that situation (14).

Three common modes of therapy are *medical therapy, surgical treatment, or radioactive iodine therapy*. Increasingly, complete ablation of the thyroid gland with radioactive iodine is becoming the treatment of choice even in the adolescents and young adults. It is often the first line of treatment in adults. Many adult and pediatric endocrinologists still prefer to offer a trial of anti-thyroid medications before undertaking permanent methods of treatment. Since a substantial proportion of patients with Graves' disease experience prolonged or permanent spontaneous remission, the advantage of not destroying the gland is apparent. Anti-thyroid medications used include Propylthiouracil (PTU) or Methimazole/ Tapazole (MMI). PTU can be used starting at 5-7 mg/kg or 100-300 mg, 3 times daily while Tapazole is used at a dose of 0.5 to 0.7 mg/kg or 10-30 mg per day, given once or twice daily (15). PTU has the added benefit of blocking conversion of T4 to the active form of the hormone, T3, in addition to its ability to block hormone synthesis overall, which is of value in particular in the management of very severe hyperthyroidism. MMI, by contrast, has the considerable advantage of convenience in the form of fewer pills and once-daily dosing; and hence is often the preferred outpatient therapy for Graves' disease.

These drugs, properly dosed, usually bring thyroid hormone levels to normal within about two or three weeks. TSH is usually normalized within two months, though on occasion, particularly with severe hyperthyroidism, it may remain suppressed for much longer. Once fT3 and fT4 are normal, growth and development can proceed normally. Antithyroid drugs can be safely used for several years or indefinitely. On occasion they can be used in conjunction with thyroxine, particularly when the extent of baseline thyroid hormone overproduction is variable and ATD titration by itself is difficult (16). The addition of thyroid hormone to ATD does not appear to produce or prolong remission and we do not ordinarily use them together (17).

The lowest effective dose of ATD should be used in the pregnant adolescent to reduce the incidence of hypothyroidism and goiter

Table 3. Laboratory tests in various states.

| State | Total T4 | ft4 | ft3 | TSH |
|--------------------------------------|----------|-----|-----|-----|
| Hyperthyroidism | H | H | H | L |
| Hyperthyroidism (pituitary) | H | H | H | H |
| Resistance to thyroid hormone | H | H | H | H |
| Hypothyroidism (primary) | L | L | L | H |
| Hypothyroidism (secondary, tertiary) | L | L | L-N | L |
| TBG deficiency | L | N | N | N |
| TBG excess | H | N | N | N |
| Pregnancy (1st trimester) | H | N | N | L |
| Pregnancy (advanced) | H | N | N | N |
| Oral Contraceptives | H | N | N | N |
| Anabolic steroids | L | N | N | N |
| Chronic illness | L-N | L-N | L | L-N |

Abbreviations: TBG = thyroxine binding globulin; TSH = thyroid stimulating hormone; ft3 = free tri-iodothyronine; ft4 = free thyroxine
N = normal; L = low; H = high

in the newborn. Keeping the mother at a near-hyperthyroid level may reduce the likelihood of fetal goiter, which, when it occurs, may require several weeks of L-thyroxine management for the baby. In lactating patients, PTU is preferred, since the milk-to-serum ratio is 1:10 (versus 1:1 for MMI).

Beta blockers (such as propranolol) or atenolol are often used initially for symptomatic management of adrenergic hyperactivity, including tachycardia or diarrhea (18). Propranolol is contraindicated in asthma, pregnancy, and heart block and may be associated with a wide array of uncommon reactions, including urticaria, granulocytopenia, thrombocytopenia, hepatitis, coagulation defects, sensorineural hearing loss, peripheral neuritis, and a lupus-like syndrome. Adverse effects of anti-thyroid medications include urticarial skin rash and less common but life threatening complications with hepatitis and granulocytopenia which are dose independent.

Radioactive iodine therapy is increasingly being recognized as a safe and effective tool that is preferred in many centers for the management of Graves disease in children and adolescents. RAI treatment is also recommended for patients who have had any adverse reactions to anti-thyroid medications, are non-responsive to medical treatment, or may have concerns with compliance with medications and follow-up. ATD therapy is usually discontinued 2-4 weeks before RAI is administered. Doses of RAI of approximately 15 mCi, purposely aiming for complete gland ablation causing permanent hypothyroidism are recommended (20). These patients then are replaced with exogenous life-long thyroid hormone. Radioiodine doses in this range are associated with lower risk of subsequent neoplasia than is seen with lower doses. The effects of RAI therapy may not be realized for several months, during which time beta-blockade is useful for patients who remain

symptomatic. For appropriate patients, a short course of adjuvant ATD post radioiodine therapy may be useful.

Surgical management is preferred by some consultants and is used by others if medication is ineffective or produces unacceptable side effects (1, 2). It is especially useful in instances where the gland is very large, requiring a very large dose of RAI. Subtotal thyroidectomy is often effective but suffers from the disadvantages of occasional redevelopment of thyrotoxicosis produced by the remaining thyroid remnant; or of missed carcinomas. For these reasons, many endocrinologists consider total thyroidectomy, with deliberate induction of permanent hypothyroidism, a preferable option. It is imperative to engage a highly experienced surgeon. Post operative replacement of thyroid hormone in these patients is usually easily managed. Complications of surgery include recurrent laryngeal nerve injury with hoarseness, parathyroid gland injury with hypocalcemia, infection, hemorrhage, and laryngeal edema.

Once hyperthyroidism is successfully treated and the biochemical indices returned to normal, the patient should be warned that residual non-specific effects may remain for a time and that it may be several, or perhaps many, weeks before the patient will feel "normal" again. Serum thyrotropin concentrations, likewise, may require several weeks or months to become detectable once free T3 and free T4 are normalized.

Hypothyroidism

Hypothyroidism, thyroid hormone deficiency, is caused by a wide variety of factors (Table 4), and its clinical manifestations (Table 5) often give no clue to





the disease's cause (1, 2). Most cases of hypothyroidism in adolescents and young adults are the result of auto-immune thyroiditis, also known as chronic lymphocytic thyroiditis or Hashimoto's disease. The underlying pathology occurs due to destruction of thyroid cells by abnormal suppressor T-cell lymphocyte activity. The course of Hashimoto's

disease is highly variable with some patients going into remission, although most patients will finally relapse and develop permanent hypothyroidism. Many patients exhibit subclinical hypothyroidism that is, they remain euthyroid for a long period of time, albeit with mildly elevated TSH levels. The clinical presentation of hypothyroidism is generally insidious and may take years to develop.

Table 4. Causes of hypothyroidism in children and adolescents.

(adapted with permission from: Greydanus DE: "Thyroid diseases." In: Adolescent Medicine, 3rd Edition. Eds: Hofmann AD, Greydanus DE. Appleton and Lange, Stamford, CT, 1997)

Primary

Thyroidectomy

Chronic lymphocytic thyroiditis (Hashimoto's disease)

In association with Addison disease (Schmidt syndrome)

In association with other endocrinopathies

Post-treatment of hyperthyroidism (medical, surgical, or radioiodine)

External radiation therapy

Congenital (ectopic gland or athyreotic)

Goitrogen ingestion (iodides, "natural" medicines, ATD's, expectorants)

Defective thyroid hormone biosynthesis

Iodine deficiency

Congenital defects in hormonogenesis

Infectious (postviral subacute thyroiditis – De Quervain disease)

Infiltrative disease (cystinosis, histiocytosis X, scleroderma, amyloidosis)

Transient reactive, following discontinuation of long-term thyroxine use

Lithium

Others

Secondary (TSH deficiency)

Pituitary tumors (most common: craniopharynioma)

Sheehan's syndrome (postpartum pituitary hemorrhage)

Lymphocytic hypophysitis

Post-surgical (for pituitary tumor, in connection with cancer therapy, etc)

Post-irradiation

Idiopathic

Tertiary

Hypothalamic tumor

Postencephalitis

Post-trauma

Idiopathic

"Pseudo" hypothyroidism

TBG deficiency

Peripheral resistance to thyroid hormone

Sick euthyroid syndrome (Normal or low TSH, low ft3 in critical illness)

Table 5. Signs and symptoms of hypothyroidism.

(adapted with permission from: Greydanus DE: "Thyroid diseases." In: Adolescent Medicine, 3rd Edition. Eds: Hofmann AD, Greydanus DE. Appleton and Lange, Stamford, CT, 1997)

Neurological

Poor coordination, ataxia
Lethargy, slurred speech
Intellectual impairment
Prolonged Achilles (and other) tendon reflex relaxation time

Cardiovascular

Bradycardia
Hypotension
Low pulse pressure
Cardiomegaly
Low voltage on electrocardiogram

Dermatological

Puffiness, particularly about eyelids
Thick, cool skin; coarse hair, alopecia
Carotenemia
Easy bruisability

Growth and development

Delayed puberty and dentition
Slow growth rate, immature upper:lower segment ratio
Menorrhagia or amenorrhea
Hirsutism
Galactorrhea
Weight gain, obesity

Miscellaneous

Hypercholesterolemia (high LDL, low HDL)
Anemia (normocytic or slightly macrocytic)
Constipation, bloating
Hoarseness, thick tongue
Myalgia, flabby muscles, myxedema
Anorexia
Depression
Hyponatremia (particularly in association with adrenal insufficiency)
Carpal tunnel syndrome
Goiter
Increased respiratory depression with opiates and sedatives

Rare syndromes associated with hypothyroidism

Pendred's syndrome (hypothyroidism and neurosensory deafness)
Kocher-Debre-Semelaigne syndrome (hypothyroidism, pseudomuscular hypertrophy, precocious puberty)





Hashimoto's disease is much more common (male:female = 1:5) in women; and seen with higher incidence in adults versus adolescents.

Hypothyroidism, like hyperthyroidism, may occur in a primary or a secondary form. *Primary* hypothyroidism is based on disease arising in the thyroid gland itself, resulting in its intrinsic loss of capacity to produce thyroxine. *Secondary* hypothyroidism results from pituitary or hypothalamic failure to manufacture thyroid stimulating hormone (TSH), while *tertiary* hypothyroidism results from deficits at the hypothalamic level causing TRH deficiency (Table 4). Symptoms of the former tend to be more severe than those of the latter. Adolescents or young adults who are lethargic or overweight without other features of thyroid disease usually do not have hypothyroidism. However, adolescents with *short stature, menstrual abnormalities, or precocious puberty* should be screened for hypothyroidism. Annual screening is appropriate for those with conditions listed in Table 6, since they have an increased incidence of hypothyroidism. The most common manifestation in growing children is short stature. Clinical assessment will show delayed growth and a childhood upper-to-lower body segment ratio.

Resistance to thyroid hormone is a highly variable syndrome ranging from an asymptomatic disease with euthyroidism to hypothyroidism coexisting with other features suggestive of thyroid hormone excess. These patients may also exhibit hyperactivity attention deficit disorder. A goiter may also be present. The laboratory studies show elevated TSH with elevated thyroid hormone levels. TSH producing pituitary adenoma is in the differential diagnosis.

Table 3 lists classic laboratory findings in *primary* hypothyroidism, including low serum total thyroxine (T4), free T4, and free T3. TSH is increased as is, often, LDL cholesterol. If hypothyroidism has been present for an extended period of time, epiphyseal dysgenesis and delayed bone age are likely present. Enlargement of the sella turcica resulting from hyper-trophic thyrotropin (TSH) secreting cells may be seen on MRI or

Table 6. Conditions associated with increased incidence of hypothyroidism.

- Polycystic ovary syndrome

- Autoimmune disorders (including Addison's disease and endocrine Polyglandular syndromes)

- Down syndrome

- Klinefelter syndrome

- Pseudohypoparathyroidism

- Thalassemia

- Turner's Syndrome

- Diabetes, types 1 and 2

CT; TSH in high concentrations may induce galactorrhea in women, possibly a result of TSH-induced hyperprolactinemia or of hormonal "cross talk" wherein high concentrations of TSH stimulate lactotroph receptors. Laboratory data indicative of secondary hypothyroidism include low TSH along with low free T4 and low or normal T3 levels Table 3. Pituitary imaging may reveal craniopharyngioma or other pituitary lesion impairing the gland's function. This may be an isolated deficiency or occurring in combination with other pituitary hormone deficiencies.

Tertiary hypothyroidism is a term used to describe a syndrome clinically similar to secondary hypothyroidism except that the problem exists in the hypothalamus, with defective synthesis of releasing factors. Thyroid dysgenesis, including thyroid ectopy, hypoplasia, or aplasia usually present as congenital hypothyroidism and need ongoing replacement therapy in adolescents and young adults.

A variety of perturbations in thyroxine binding proteins, including TBG, have been described (Table 7). They do not have any clinical significance as far as thyroid function itself is concerned, but may lead to the misinterpretation of the thyroid function lab tests unless such perturbations are taken into consideration. Measurement of free T4 and free T3 levels are helpful in clarifying these situations.

Table 7. Abnormalities in thyroid binding proteins, including TBG.

- Acute intermittent porphyria

- Estrogen (increased)
 - Pregnancy
 - Oral Contraceptive use

- Genetic
 - Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia (increased albumin, very high total T4 found)

- Hypoalbuminemia
 - Genetic
 - Liver disease
 - Nephrotic syndrome
 - Starvation / cachexia
 - Protein losing gastroenteropathy

- Medications (increased TBG)
 - Methyldopa
 - 5-fluorouracil

- Medications (decreased TBG)
 - Anabolic steroids and androgens
 - Salicylates
 - Diphenylhydantoin
 - L-asparaginase
 - Heparin
 - Diazepam

Except where the condition is associated with serious illness, all of these conditions and medications are associated with normal thyroid function and normal TSH values.

Table 8. Autoimmune polyglandular syndromes.
 (adapted with permission from: Greydanus DE: "Thyroid diseases." In: Adolescent Medicine, 3rd Edition.
 Eds: Hofmann AD, Greydanus DE. Appleton and Lange, Stamford, CT, 1997)

| Type I (HAM Syndrome) | |
|---|---|
| Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) syndrome | |
| Requires 2 of 3: | Hypoparathyroidism Addison's disease Chronic mucocutaneous candidiasis |
| May also have: | Alopecia totalis or areata / vitiligo Malabsorption Pernicious anemia Gonadal failure Chronic active hepatitis Thyroiditis Vitiligo Type 1 diabetes mellitus |
| Type II | |
| Requires 2 of 3: | Addison's disease Autoimmune thyroiditis Type 1 diabetes mellitus |
| May also have: | Gonadal failure Alopecia or vitiligo Diabetes insipidus Pernicious anemia, myasthenia gravis, Sjogren's syndrome, Rheumatoid arthritis |

Management of hypothyroidism

Thyroxine replacement is the mainstay of therapy along with correction of underlying factors if applicable (1, 2). Levothyroxine is ordinarily given in starting doses of 0.6 to 1.66 µg/kg/day. Thyroid USP (desiccated thyroid) is not recommended due to major variability in production lots, leading to difficulty in reproducible dosing. The goal of management is a normal thyroxine level as soon as possible, along with, ultimately, a normal TSH (although that may require several weeks of thyroxine therapy on the correct replacement dose before that is seen). Adult height may be reduced in those with juvenile hypothyroidism; this occurs in proportion to the duration and severity of the disease.

An increase in thyroid hormone dosing is needed pregnant women with hypothyroidism. These requirements become necessary as early as week 5 of gestation. Human chorionic gonadotropin has weak TSH like activity. During the first trimester, as hCG rises, it is accompanied by a slight increase in FT4 and FT3 levels, usually within a normal range, along with a parallel lowering of TSH. A few women develop gestational thyrotoxicosis. After the 10th week, serum free T3 and T4 concentrations level off and descend.

It is critical that thyroid hormone levels be kept optimal during these critical weeks because of the dangers of increased morbidity and mortality in the neonate and of impaired cognitive

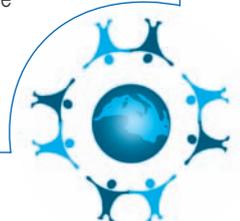
development. Intrinsic thyroid disease that blocks the gland from responding to hCG, and estrogen-driven elevated TBG in early pregnancy that competes for thyroxine with increased binding sites, enhance this danger. It is proposed that thyroxine doses be increased by about 30% as soon as pregnancy is confirmed in these females.

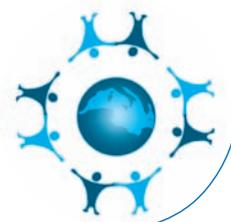
A polyglandular syndrome is a possibility in any patient with primary hypothyroidism and Addison's disease must be kept in mind. Replacement of thyroid hormone in the setting of modest or subclinical adrenal failure can precipitate an adrenal crisis (Table 8).

Thyroid nodules and thyroid cancer

Thyroid cancer is uncommon in adolescents and rare in children (1, 2). Two thirds of cases occur in girls with a peak incidence between ages seven and twelve.

Children and adolescents with thyroid cancers tend to have a better prognosis than do older adults with these cancers, and also a better prognosis than those with other childhood cancers. As in adults, the most common of these lesions are papillary and follicular carcinomas,





neoplasms that tend to take up radioactivity and produce thyroglobulin that can be detected in the serum and used as a tumor marker. Despite their generally favorable prognosis they require life-long follow up.

Most patients present with a single palpable thyroid nodule. All such nodules should be considered suspicious. We recommend adherence to recent guidelines for their management. Young patients with multinodular presentations, unlike adults, are at significant risk of cancer. Furthermore, many "solitary" nodules prove to be multiple on further study with ultrasound or at exploration. Table 9 lists causes of thyroid nodules in adolescents and children.

Thyroid nodules should be aggressively approached. Once the nodule has been subjected to fine needle aspiration and the diagnosis is confirmed, the general steps include total thyroidectomy by a highly experienced surgeon, followed, after a 2 week period on a low iodine diet, by ablation of the remaining thyroid remnants with ^{131}I (34). Following that, the patient is given replacement thyroxine in doses designed to keep TSH at, or slightly below, the lower limit of normal. This is for the purpose of keeping any remaining tumor cells suppressed, deprived of TSH support, to inhibit or prevent growth. Serum TSH should be checked at reasonably frequent intervals to ascertain that it is indeed in the desired range. After six to twelve months, the patient should be taken off thyroid hormone for four to six weeks to allow the TSH to rise to a level around 30 mIU/L, at which point a serum thyroglobulin should be drawn.

It is now possible, alternatively, to use bioengineered thyrotropin (Thyrogen®) to stimulate any residual tumor, and whole body scans and thyroglobulin levels can be obtained 3-4 days after its administration. This technique has the practical advantage of patient comfort, since oral thyroid replacement need not be stopped; and the theoretical advantage of much less time of exposure to high circulating levels of TSH, with the possibility for added stimulation of residual tumor.

The stimulated thyroglobulin value should be close to unde-

tectable; values of 2-5 $\mu\text{g/L}$ are cause for concern (different assay systems exist that give differing ranges of results). When the value is clearly elevated, a course of high-dose radioiodine (^{131}I) therapy is indicated, again, after two weeks on a low iodine diet. A post-treatment whole-body scan may reveal sites of metastatic disease that are taking up isotope. Use of bioengineered TSH in management of papillary and follicular carcinomas of the thyroid is effective and is awaiting FDA approval in the United States. Other thyroid cancers pose other problems. Medullary thyroid carcinoma occurs as a single disease or in the setting of endocrine neoplasia syndrome type 2. It is likely to be associated with the RET proto-oncogene and has a distinct familial occurrence. All family members should be tested for the gene and if found, prophylactic thyroidectomy is indicated. The tumors tend to make calcitonin, which can be used as a tumor marker. Other tumors are far less common. Anaplastic carcinomas in children and adolescents are as rapidly and relentlessly lethal as they are in adults, and their management has not been generally successful.

References

1. Greydanus DE, Draznin MD, Hare JD. *Thyroid Diseases in: Adolescent Medicine*. Eds. Hofmann AD, Greydanus DE, Stamford CT. Appleton & Lange. 3rd Edition. Ch. 1997; 16:325-330.
2. Draznin MD. "Thyroid disorders. In: *Essential Adolescent Medicine*. Eds. Greydanus DE, Patel DR, Pratt HD. McGraw-Hill Medical Publishing, New York. Ch. 2006; 15:316-319.
3. Virmani A, Tandon N. "Thyroid Diseases" in: *Bhave's Textbook of Adolescent Medicine*. Ed. Bhave S. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, India. Ch. 2006; 9.3:354-362.
4. Sedghi-Nejad A. *Thyroid disorders in adolescents and young adults. Adolescent Med* 1991; 2:509-520.
5. Fisher DA. *Thyroid disorders in childhood and adolescence*. In: Sperlman MA: *Pediatric Endocrinology*. Saunders, Philadelphia. 2002; pp 187-209.
6. Hanna CE, LaFranchi SH. *Adolescent thyroid disorders. Adolesc Med* 2002; 13:13-35.
7. Hennessey JV. *Diagnosis and management of thyrotoxicosis. Am Fam Phys* 1996; 54:111.
8. Vaidya VA, Bongiovanni AM, Parks JS, et al. *Twenty-two years experience in the medical management of juvenile thyrotoxicosis. Pediatrics* 1974; 54:565-570.
9. Friedman JM, Fialkow PJ. *The genetics of Graves' disease. Clin Endocrinol Metab* 1978; 7: 47-65
10. Dallas JS, Foley TP Jr. *Hyperthyroidism. In Fima Lifshitz: Pediatric Endocrinology, 4th Ed. Marcel Drekker, New York. 2003; pp 371-392.*
11. Kogut MD, Kaplan SA, Collip PJ et al. *treatment of hyperthyroidism in children. Analysis of forty-five patients. N Engl J Med* 1965; 272:217-221.
12. McKenzie JM, Zakaria M. *the clinical use of thyrotropin receptor antibody measurements. J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:1093-1096.

Table 9. Causes of thyroid nodules in adolescents and children.

Benign Adenomas

Carcinomas

- Papillary
- Follicular
- Mixed
- Medullary
- Anaplastic
- Metastatic from other sites

Other

- Hashimoto's disease with "pseudonodules"
- Infection/abscess/cyst
- Unilobular agenesis

13. Seth J, Beckett G. *Diagnosis of hyperthyroidism: the newer biochemical tests. Clin Endocrinol Metab* 1985; 14:373-396.
14. *Serum and tissue thyroglobulin measurement: clinical applications in thyroid disease. Biochimie* 1999; 81:463-467.
15. Beck-Peccoz P, Persani L, LaFranchi S. *Safety of medications and hormones used in the treatment of pediatric thyroid disorders. Pediatr Endocrinol Rev. 2 Suppl* 2004 1:124-33.
16. Hoermann R, Quadbeck B, Roggenbuck U et al. *Relapse of Graves' disease after successful outcome of antithyroid drug therapy: results of a prospective randomized study on the use of levothyroxine. Thyroid.* 2002; 12:1119-1128.
17. Rittmaster RS, Abbott EC, Douglas R et al. *Effect of methimazole, with or without L-thyroxine, on remission rates in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:814-818.
18. Bricker LA, Such F, Loehrke ME, Kavanaugh K. *Intractable diarrhea in hyperthyroidism: management with beta-adrenergic blockade. Endocr Pract.* 2001; 7:28-31.
19. Rivkees SA, Cornelius EA. *Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. Pediatrics* 2003; 111:745-749.
20. Bonnema SJ, Bennedbaek FN, Vejse A et al. *Continuous methimazole therapy and its effect on the cure rate of hyperthyroidism using radioactive iodine: an evaluation by a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 30 [Epub ahead of print].

Correspondence to:

Donald E. Greydanus, MD

Professor, Pediatrics and Human Development
Michigan State University College of Human Medicine
Pediatrics Program Director

Lee A. Bricker, MD

Professor of Medicine
Michigan State University College of Human Medicine
Medicine Department

Manmohan K. Kamboj MD

Assistant Professor, Pediatrics & Human Development
Michigan State University College of Human Medicine
Pediatric Endocrinology

Dilip R. Patel MD

Professor, Pediatrics & Human Development
Michigan State University College of Human Medicine
Director, Adolescent and Sports Medicine
Pediatrics Program

From: MSU/Kalamazoo Center for Medical Studies
Michigan State University College of Human Medicine
1000 Oakland Drive
Kalamazoo, Michigan 49008 - 1248 USA





Società Italiana di Medicina dell'Adolescenza S.I.M.A.

Premio “Enzo Silvio”

Al fine di onorare la memoria del dott. Enzo Silvio, la Società Italiana di Medicina della Adolescenza ha istituito un premio intitolato a Suo nome, frutto di donazione della moglie, destinato a premiare giovani medici che si dedicano alla ricerca clinica nel campo della adolescentologia.

Art. 1

Il premio è destinato alla migliore comunicazione che verrà tenuta in occasione del Congresso Nazionale della S.I.M.A.

L'importo del premio per l'anno 2007 è di euro 1.000,00 (mille/00).

Art. 2

Possono concorrere i laureati in Medicina e Chirurgia che abbiano conseguito la laurea presso una delle Università Italiane.

Art. 3

Coloro che intendono concorrere dovranno avere una età non superiore ai 35 anni.

Art. 4

Il premio sarà assegnato da una Commissione, nominata dal Consiglio Direttivo della S.I.M.A. Il giudizio della Commissione è inappellabile.

Art. 5

La consegna del premio avverrà in occasione del 14° Congresso Nazionale che si terrà a L'Aquila, dal 6 all'8 Settembre 2007.

Il Presidente
Giuseppe Raiola

Recent advances in the management of transfusional hemosiderosis in adolescence

Christos Kattamis

Emeritus Professor of Pediatrics
1st Department of Pediatrics, Athens University, St. Sophia Children's Hospital, Athens 115-27, Greece

Summary

Transfusional hemosiderosis is a frequent complication in adolescent patients with transfusion - dependent chronic diseases, the most common of which are the thalassemias and severe forms of sickle cell disease. As there are no physiological mechanisms to excrete the huge amount of iron contained in transfused red cells (1 unit of blood contains 200 mg of iron), the excess of iron is stored in various organs, especially the endocrine glands, liver and heart. Extensive storage of iron in these organs disrupts their function leading to a number of complications, including stunting of growth, hypogonadism, hypothyroidism, hypoparathyroidism, diabetes, liver cirrhosis and cardiomyopathy. Cardiomyopathy is the most severe complication and is implicated in more than 70% of the deaths of thalassemic patients.

At present the only available method of prevention and treatment of transfusional iron overload is the use of effective chelators. For a long time the only available drug was deferoxamine (DFO). Despite poor compliance because of the inconvenience of subcutaneous infusion, DFO considerably improved the survival and quality of life of patients with thalassemia. Since 1998 two new oral chelators, deferiprone (DFP) and deferasirox (DFX) have been licensed for clinical use. Better compliance is expected with the new chelators because they are available orally, demonstrate an efficacy comparable to DFO in iron excretion and probably, better penetration into myocardial cells.

Combination therapy with DFO and DFP yielded a considerable increase in iron excretion. It is expected that the proper use of three chelators will lead to further advances in chelation therapy with respect to compliance, prevention and treatment of iron overload, reduction of complications, and improvement in the survival and quality of life of transfused patients.

Key words: hemoglobinopathies, adolescent chronic disease, transfusional hemosiderosis, chelating agents.

Direttore Scientifico

Vincenzo De Sanctis (Ferrara)

Comitato di Redazione

Vincenzo Caruso (Catania), Paolo Cianciulli (Roma), Maria Concetta Galati (Catanzaro), Maria Rita Gamberini (Ferrara), Aurelio Maggio (Palermo)

Comitato Editoriale

Maria Domenica Cappellini (Milano), Marcello Capra (Palermo), Gemino Fiorelli (Milano), Alfio La Ferla (Catania), Turi Lombardo (Catania), Carmelo Magnano (Catania), Roberto Malizia (Palermo), Giuseppe Masera (Monza), Lorella Pitrolo (Palermo), Luciano Prossomariti (Napoli), Michele Rizzo (Caltanissetta), Calogero Vullo (Ferrara)

Segretaria di Redazione

Gianna Vaccari (Ferrara)

International Editorial Board

A. Aisopos (Athens, Greece), M. Angastiniotis (Nicosia, Cyprus), Y. Aydinok (Izmir, Turkey), D. Canatan (Antalya, Turkey), S. Fattoum (Tunis, Tunisia), C. Kattamis (Athens, Greece), D. Malyali (Istanbul, Turkey), P. Sobti (Ludhiana, India), T. Spanos (Athens, Greece)

Introduction

Hemosiderosis is a common complication of severe chronic anemias that require frequent transfusions for survival. The clinical manifestations of iron overload are expected to appear during puberty and adolescence in patients with transfusion dependent diseases who start transfusions early in life. The most common transfusion dependent conditions in adolescence are listed in Table 1. With the exception of thalassemias and other hemoglobinopathies, all the other diseases are rare.

A short while ago, WHO estimated that about 7% of the world's population were carriers of hemoglobinopathies and that more than 500,000 infants were born annually with a severe hemoglobinopathy, 300,000 of these with thalassemias. Of affected newborns 90% originated in Asia, India and the Middle East (1).

Thalassemias occur at a high frequency in a geographic band stretching from Africa and the Mediterranean basin through the Middle East and the Indian subcontinent to South and East Asia. Sickle cell disease (SCD) affects populations in Africa, the Mediterranean basin, and the Middle East while HbE disease is prevalent in South and East Asia (2).

In contrast, Western, Central and Northern European populations are free of hemoglobinopathies. Despite this, nearly all European countries have public health problems related to hemoglobinopathies because of recent migration of affected families (3).

In developed countries with an affected native population, the epidemiology of hemoglobinopathies has changed during recent decades. This is due to the implementation of prevention programs and conventional treatment with transfusions, chelation and bone marrow transplantation. In countries with effective prevention programs such as Italy, Greece and Cyprus, the birth rate of affected infants has been reduced to nearly zero while the incidence of complications from iron overload in adolescence has also decreased because of chelation (4).

However, the beneficial effects of prevention and treatment are modified

by the influx of new residents from countries with a high incidence of hemoglobinopathies.

The changing pattern of age distribution of patients and the annual enrollment of new

patients in our unit since 1965 is evidence of these effects (Figure 1).

In 1975 nearly 90% of our patients were below 10 years of age. In 1985 the percentage decreased to 50%, in 1995 to 11% and in 2005 to 4.4%. At the same time, the mean patient age increased from 2.4 years in 1965 to 5.0, 10.3, 18.2 and 27.1 years in 1975, 1985, 1995 and 2005, respectively. During the period 1975-85, when the prevention program was not fully implemented, the average annual number of new cases registered was 27.3; it decreased to 6.1 from 1985 to 1995 and to 2.1 from 1995-2005. During the last decade a high percentage of affected newborns were immigrants (5). These data clearly indicate that the evolving pattern of epidemiology of hemoglobinopathies in developed countries needs to be considered carefully in order to develop appropriate modifications in prevention and treatment plans.

Pathogenesis of transfusional hemosiderosis

Under conditions of normal iron homeostasis, iron is stored in the parenchymal liver cells, the reticuloendothelial macrophages and the enterocytes, which have the capacity for the uptake, storage and excretion of iron. The macrophages supply the erythropoietic tissue with most of the usable iron, by degrading hemoglobin and reloading transferrin with ferric iron. In transfusion-dependent conditions the total amount of iron contained in transfused red cells accumulates in the body. It is important to note that the distribution of excess transfusional iron in tissues varies. It is high in the liver, the

Table 1. Transfusion-dependent chronic diseases in adolescence.

- Severe thalassemia syndromes (thalassemia major)
- Severe sickle cell disease
- Other severe hemoglobinopathies
- Hereditary and acquired erythroblastopenic and aplastic anemias*
- Severe hemolytic anemias (hereditary and acquired)*
- Dyserythropoietic anemias*
- Myelodysplastic syndromes**
- Repeated myeloablative chemotherapy**

*rare, **extremely rare in adolescents

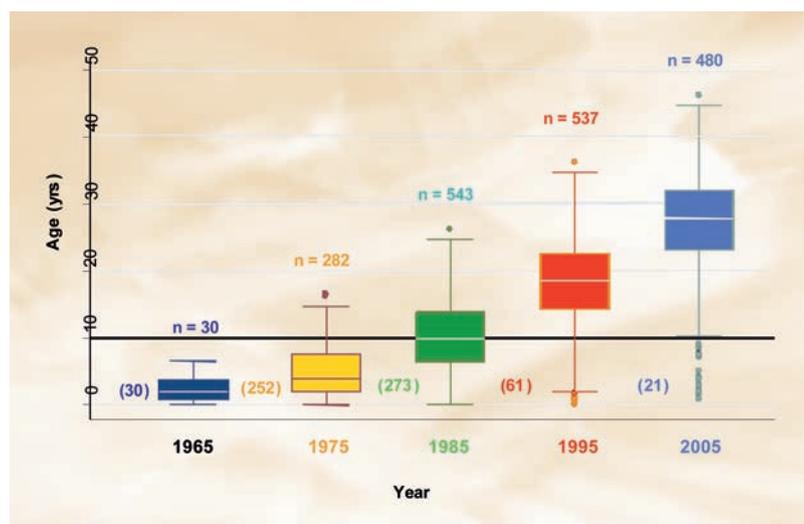


Figure 1. Average age and annual enrollment of thalassemic patients in the Thalassemia Unit of Athens University, 1965-2005. (number of patients below the age of 10 years in parentheses)

endocrine glands and heart, but low in the brain and skeletal muscle.

In transfusional hemosiderotic patients, the excess iron saturates transferrin, leaving a fraction free, the non-transferrin bound iron (NTBI). The NTBI is taken into cells and stored with ferritin or hemosiderin, mostly in the liver. "Free" unbound iron within the cell (labile iron pool, LIP) or in the plasma (labile plasma iron, LPI) induces the production of hydroxyl radicals, which can cause oxidative damage to lipids, proteins and DNA, leading to fibrosis and cell death (6).

The toxicity of NTBI was experimentally studied on myocardial cells. It was demonstrated that NTBI causes abnormal contractility and rhythmicity in these cells, loss of mitochondrial enzyme activity, depletion of polyunsaturated fatty acids (PUFA) and increased lysosomal fragility. The toxic effects of NTBI were reversed when NTBI was bound by one of the known chelators (DFO, DFP or DFX).

Transfusion-dependent patients accumulate huge amounts of iron. It is estimated that 1 ml of packed red cells (PRC) contains 1.16mg of iron and 1 unit of blood an average of 200 mg (calculating that a unit of blood consists of 420 ml of donor blood with a hematocrit of 45%, corresponding to 180 ml PRC). The total annual iron input is related to the total annual volume of PRC received.

It has been estimated that uncomplicated splenectomized patients with thalassemia major require an average annual volume of 120 - 150

ml/kg of PRC to preserve hemoglobin levels above 9-10 g/dl. This volume of PRC corresponds to an annual amount of 140 - 170 mg/kg of iron or 0.4-0.5mg/kg/day.

Iron input is much higher in patients with increased blood needs. The most common causes of increased blood demands are the presence of genetic factors which aggravate the severity of the clinical phenotype, and complications, mainly hypersplenism and allo- or autoimmunization to red cell antigens (8).

In thalassemia there is also increased iron absorption as a result of ineffective erythropoiesis. This state causes extraordinary expansion of the bone marrow and increased erythropoietic activity that demands high amounts of iron, supplied by increased plasma iron turnover (10-15 times the normal rate) and intestinal iron absorption (7). The daily iron absorption may be 3-6 mg/day as compared to 1-2 mg/day in normal individuals. In non-transfused patients with thalassemia intermedia the increased iron absorption may cause a mild degree of iron overload in adolescent patients.

Clinical manifestations of transfusional hemosiderosis

The toxic effects of transfusional iron overload in thalassemic patients start to appear during the second decade of life: by this time a considerable amount of insoluble iron complexes has been stored in body tissues and end organs, disrupting their function. The more commonly affected organs are the endocrine glands, the liver and the heart; the most frequent clinical consequences are stunting of growth, hypogonadotropic hypogonadism, hypothyroidism, hypoparathyroidism, disturbances of glucose metabolism, diabetes, liver cirrhosis (rarely, liver carcinoma) and cardiomyopathy expressed by arrhythmias and heart failure.

The most severe complication is cardiomyopathy, which is the major cause of death in all reported series (9-11). In our series of 115 consecutive deaths in patients with thalassemia major, 76.5% were associated with complications of hemosiderosis, more specifically, with cardiomyopathy in 71% and liver complications in 6% (11).

Laboratory studies

The degree of transfusional hemosiderosis can be evaluated in the laboratory through a number of biochemical and other parameters. The measures most commonly used at present are listed in Table 2.

Ferritin level is a useful and easily applicable index to evaluate iron overload and monitor chelation treatment despite the many factors that may influence ferritin synthesis (infections, liver disease and others).

Even the liver iron concentration (LIC), which is considered the gold standard for iron overload evaluation, has disadvantages and limitations. The absorption spectrophotometric estimation of LIC on liver biopsy specimens is an invasive method, not easily accepted by patients and parents. It necessitates a biopsy specimen of more than 1 mg and is affected by fibrosis.

The SQUID (Super Conducting Quantum Interface Device) is a reliable measurement but difficult to apply, as it requires sensitive and expensive instruments that are available in 2 – 3 centers in Europe and 1 in America. The present index of 3.3 proposed to convert the results of SQUID expressed in mg/g net weight to those of spectrophotometric results of biopsy expressed in mg/g dry weight requires further validation. It was recently proposed that this index should be increased to 5.8 (12).

The indices of MRI (magnetic resonance imaging), T_2 , R_2 , T_2^* , SIR (Sigma Intensity Ratio) can be used according to the experience of the laboratory.

However for severely iron overloaded patients, results are not yet accurate.

Many recent studies have been devoted to the estimation of “heart iron” by MRI using T_2 and T_2^* as indices. Despite considerable advances there are still problems to be solved.

Management of iron overload

The only available method for prevention and treatment of transfusional iron overload is the use of effective chelators to excrete excess iron, preventing its accumulation in sensitive tissues and organs. Despite intensive efforts the development of effective chelators has been slow. At present three chelators are licensed for clinical use. These are deferoxamine, licensed in 1960 (its use in the treatment of iron overload started in the 70's); deferiprone, licensed in the E.U and other countries in 1998 to be used in thalassemia as a second line drug; and deferasirox licensed in the USA and Switzerland in 2005 for the treatment of transfusional iron overload. There are also some newer chelators for oral and parenteral use that have shown promising results in animals. These chelators are in phase I-III clinical trials.

Deferioxamine (Desferal-DFO)

This drug has been used for more than 30 years. It is a hexadentate chelator with high molecular weight and high molar iron chelating efficiency (1 molecule of drug binds one atom of iron). The iron-DFO complex is excreted in the urine and stool. The plasma half-life of DFO is short (about 20 minutes) and its effectiveness in iron excretion depends on the severity of iron load, the dose and the route of administration. The drug is not effective orally. When given parenterally, the intramuscular (IM) injection is less effective than the subcutaneous (SC) infusion, which is less effective than the intravenous (IV). In patients with special needs and conditions, alternative treatment modalities may facilitate chelation and improve effectiveness. These include bolus injection and continuous IV infusion. Efforts have also been made to increase DFO efficacy while at the same time minimizing the discomfort of SC infusion. A new technique with

Table 2. Relevant procedures for the laboratory diagnosis of iron overload.

- Serum ferritin
- Serum iron
- Transferrin saturation
- Liver iron concentration (LIC)
 - Biopsy (absorption spectrophotometry)
 - SQUID
 - MRI (T_2 , R_2 , T_2^* , SIR)
- Heart iron
 - MRI (T_2^*), SIR (T)

SQUID: Super Conducting Quantum Interface Device
MRI: Magnetic Resonance Imaging
SIR: Signal Intensity Ratio

DFO starch polymer combination (40SD02), yielding a slow plasma release of DFO, is now in phase II of development. It consists of a single IV infusion, resulting in significant iron excretion lasting for several days, with minimal side effects. The main disadvantage of chelation with DFO is the discomfort of daily SC infusion, which leads to poor compliance, and its side effects. These include hearing loss, vision and retinal lesions, stunting of growth with skeletal involvement, and local reactions. Serious adverse reactions are rare and generally relate to high drug doses (13). Despite poor compliance, long-term chelation has been shown to be effective in improving survival and quality of life and reducing the incidence of complications of hemosiderosis. These results have been confirmed by a number of studies. Data on 977 patients from seven Italian centers demonstrated a considerable improvement in survival among younger cohorts of patients compared to older, and in well-chelated (ferritin < 1500 mg/ml) compared to poorly chelated patients (10).

Also, a similar study of 647 patients with thalassemia major from our unit showed that:

- a. The survival rate at age 30 in patients born before 1975 was 73% as compared to 89% in patients born after 1975 and
- b. Survival at the age of 40 years was significantly higher in well chelated patients (ferritin < 2000 mg/ml) with a rate of 87% as compared to poorly chelated patients (>4000mg/ml) with a survival rate of only 29% (11).

Deferiprone (Ferriprox - DFP)

DFP is an oral bidentate chelator from the hydroxypyridine group with a low molar iron chelating efficacy (3 DFP molecules to one atom of Fe). Its plasma half-life is short (about 2 hours). Its molecular weight is low and it has the advantage of penetrating membranes easily, allowing removal of iron from cells. DFP is metabolized rapidly in the liver, and its iron complex is excreted in the urine. Iron balance studies with a dose of 75 mg/kg/d showed it to be slightly less effective than 40 mg/kg/d DFO, but DFP was more effective in removing iron from the heart. Side effects include neutropenia (and rarely, agranulocytosis), nausea, gastrointestinal disturbances, arthropathy and fluctuations in

liver enzymes. Because of life threatening agranulocytosis chelation with DFP requires close monitoring (14).

DFP and DFO combination therapy

Recent clinical studies demonstrated improved chelating efficacy with combination therapy of DFO and DFP in achieving negative iron balance, reduction of iron overload and cardioprotection (15). The favorable results were attributed to the additive or synergistic effects of the two drugs. The mechanisms of these effects are explained by the "shuttle" hypothesis advanced by Grady (16). A clinical study of 60 patients comparing DFO and DFP monotherapy with combination therapy demonstrated that on monotherapy only a small percentage of patients (<20%) achieved negative iron balance while with combination therapy the percentage increased to 80% (17).

At present clinical trials are in progress to study further the advantages of combination DFP and DFO therapy and in particular

1. its additive and synergistic effects
2. the access of each drug to different iron pools
3. adjustment of the ratio between chelators to maximize efficacy, regulate access to different iron pools and minimize toxicity.

Deferasirox (DFX, ICL670, Exjade)

This is a new class of oral tridentate compound of the triazol family, recently approved by the FDA for chelation of patients above 2 years of age with transfusional iron overload. Its molar efficacy is 2:1. The plasma half-life is long (12-16 hrs); thus, once daily dosing permits circulating drug to bind at all times to labile plasma iron (LPI). Chelated iron is excreted mainly in stools.

Extensive phase III trials in nearly 800 patients with a variety of clinical anemias (585 with thalassemia and 184 with myelodysplastic syndromes and rare anemias) showed that the efficacy of the drug was comparable to DFO at half the dose, 20-30 mg/kg versus 25-50 mg/kg DFO.

Tabella 3. Comparison of the basic properties of an ideal iron chelator to the three chelators in clinical use.

| Property | Chelators | | | |
|-------------------------|-----------|-----------------|-----------|-------------|
| | Ideal | DFO | DFP | DFX |
| Route | Oral | SC, IV | Oral | Oral |
| Molar Fe chelating eff. | High | 1 : 1 | 3 : 1 | 2 : 1 |
| Usual dose mg/kg/d | - | 20 - 50 | 75 - 100 | 20 - 30 |
| Half life | Long | 20 - 30 min | 3 - 4 hrs | 12 - 16 hrs |
| Excretion | Easy | Urine/Fecal | Urine | Fecal |
| Full day LPI coverage | Yes | No | No | Yes |
| Penetration to tissues | +++ | + | ++ | ++ to +++ |
| Lowering liver Fe | +++ | +++ | + | +++ |
| Lowering Heart Fe | +++ | ++ (high doses) | ++ to +++ | ++ to +++ |
| Compliance | +++ | + to ++ | ++ to +++ | ++ to +++ |

DFO: Deferoxamine, DFP: Deferiprone, DFX: Deferasirox

The drug was well tolerated. Main side effects included transient gastrointestinal disturbances, skin rash and increase in serum creatinine, generally within normal levels (18).

After 52 weeks of treatment, levels of liver iron concentration (LIC) decreased with the dose of 20 and much more with that of 30 mg/kg in the two groups of patients studied. It was also shown that the efficacy of the dose of Exjade was related to the amount of daily iron input. Thus patients with low iron input <0.3 mg/kg/d had a negative iron balance even with 10 mg/kg/d of DFX and patients with high iron input >0.5 mg/kg have significant reduction of LIC with dose of 30 mg/kg/d. Table 3 compares certain properties of an ideal chelator to the properties of the three chelators in use. The three currently available drugs meet, with differences, most of the basic criteria for an ideal chelator. Some of the basic theoretical advantages of such a chelator would be access to intracellular iron, particularly in cardiac myocytes, and full day preservation of plasma levels that are capable of covering LPI. These properties seem to be demonstrated most effectively by deferasirox (DFX), followed by DFP as compared to DFO (17).

Conclusions

The current development of the two oral chelators adds new options for the prevention and treatment of transfusional hemosiderosis.

Future therapy will focus on the individualization of chelation treatment to attain compliance, achievement of a negative iron balance to minimize iron overload, continuous preventive drug levels for LPI coverage, limitation of side effects, closer monitoring of treatment and evaluation of outcomes. It is believed that in the near future the appropriate modifications of chelation therapy will result in further reduction in the complications of iron overload, and significant improvements in the patients' quality of life and survival.

Acknowledgments

The study was supported by the National and Kapodistrian University of Athens (Grant no. 56.90.5001)

References

1. World Health Organisation. Report of the WHO Working Group on the feasibility study on Hereditary Community Control Programmes. Heraklion, Crete: October 1987, 24-25.
2. Weatherall DJ, Clegg JB. *The thalassemia syndromes*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2000.
3. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited hemoglobin disorders and increasing health problems. *Bull WHO* 2001; 79:704-712.
4. Cao A, Rosatelli MC. Screening and prenatal diagnosis of hemoglobinopathies. *Bailliere's Clinical Hematology (London)* 1993; 231-43.
5. Ladis V, Chouliaras G et al. The changing pattern of age dis-

- tribution of thalassemic patients in Greece. Unpublished data.
6. Hershko C, Graham G, Bates GW, Rachmilewitz E. Non specific serum iron in thalassemia: an abnormal iron fraction of potential toxicity. *Br J Haematol* 1978; 40:255-263.
 7. Hershko C, Link G, Konijn AM, Cabantchik ZI. Objectives and mechanism of iron chelation therapy. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054:124-135.
 8. Kattamis C. Optimal use of deferoxamine in the treatment of thalassemia. In: C. Kattamis, ed. *Iron overload and chelation in thalassemia*. Toronto, Lemiston (NY), Bern-Stuttgart: Hans Huber Publishers; 1989, pp 11-26.
 9. Modell B, Khan M, Durlison M. Survival in beta thalassemia major in U.K. Data from the U.K. thalassemic register. *Lancet* 2000; 355:2051-52.
 10. Borgna-Pignatti, Cappellini MD, De Stefano P et al. Survival and complications of thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054:40-47.
 11. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi E et al. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054:445-450.
 12. Fischer R, Harmatz P, Nielsen P. Does liver biopsy overestimate liver iron concentration? *Blood* 2006; 108:1775-1776.
 13. Porter JB, Huehns ER. The toxic effects of deferoxamine. *Bailliere's Clinical Haematology (London)* 1989; 2:459-474.
 14. Porter JB. Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches. *Semin Hematol* 2005; 42(suppl 1):514-518.
 15. Kattamis A. Combined therapy with deferoxamine and deferiprone. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054:175-182.
 16. Grady RW, Giardina PJ. Iron chelation: rationale for combination therapy in iron chelation. *New development strategies*. Dadmon DG, Bergerm RJ, Bittenham GM, eds. Ponte Vedra Beach FL, Saratoga 2000; 293-310.
 17. Kattamis A, Kassou C, Berdousi H et al. Combined therapy with deferoxamine and deferiprone in thalassemic patients: effect of urinary iron excretion. *Haematologica* 2003; 88:1423-1425.
 18. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferiasirox (ICL670) a once daily oral iron chelator in patients with b-thalassemia. *Blood* 2006; 107:3455-3463.
 19. Neufeld EJ. Oral chelators deferiasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood* 2006; 107:3436-3441.

Correspondence to:

Prof. Christos Kattamis

1st Department of Pediatrics, Athens University,

St. Sophia Children's Hospital

Athens 115-27, Greece

e-mail: ckatamis@cc.uoa.gr and kattamis@otenet.gr